

HISTOLOGIE UND KLINIK DER POLYCYTHÄMIA VERA

CHRISTETA GIRL

1986

*Diss
München*

Aus der Abt. für Knochenmarksdiagnostik an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München (Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn) und aus der Arbeitsgruppe für Hämatomorphologie im Institut für Hämatologie der Gesellschaft für Strahlen- und Umweltforschung mbH, München (Vorstand: Prof. Dr. R. Burkhardt)

Histologie und Klinik der Polycythemia vera

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Christeta Cirl
aus Burghausen
1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. R. Burkhardt
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	8. 4. 1986

Inhaltsverzeichnis

	Seite
A. Einleitung	1
B. Literaturübersicht	2
I. Histologische Merkmale der Polycythämia vera	2
II. Besonderheiten der Megakaryozytopoiese und der Faserbildung im Knochenmark bei der PV	3
III. Histologische Knochenveränderungen bei der PV	5
IV. Histologische Erscheinungsformen der PV und Übergänge in andere myeloproliferative Erkrankungen	5
1. Das typische, unkomplizierte Bild der PV	5
2. Frühstadium der PV	5
3. PV mit Gerüstfibrose	6
4. Megakaryozytäre Myelose aus vorangegangener PV	6
5. Megakaryozytär-granulozytäre Myelose aus vorangegangener PV	6
6. Myelofibrosesyndrom bei PV	6
V. Histologische Veränderungen im Verlauf der PV	7
VI. Beziehungen zwischen Histologie und Klinik	10
VII. Prognose der PV	11
Zusammenfassung	11
C. Material und Methode	13
I. Patientengut	13
II. Histobiopsie	14
1. Materialgewinnung	14
2. Histologische Aufarbeitung	14
III. Morphologische Beurteilung	14
1. Morphometrie	14
2. Megakaryozytenzählung	15
IV. Statistische Methodik	15
V. Datenerfassung und Auswertung	16
VI. Untersuchte klinische und histologische Parameter	17
VII. Beurteilung der histologischen Parameter	19

D. Ergebnisse	26
I. Ergebnisse der 210 Erstmyelotomien	26
1. Vorgeschichte und klinische Befunde	26
1.1. Altersverteilung	26
1.2. Beschwerdedauer	27
1.3. Erkrankungsdauer	27
1.4. Klinische Leitsymptome	28
1.5. Vorausgegangene Therapie	30
1.6. Klinische Untersuchung	30
1.7. Biopsien	31
1.8. Röntgenbefunde	31
1.9. Blutbild	33
1.10. Klinisch-chemische Laboruntersuchungen	40
Zusammenfassung	44
2. Histologische Merkmale	45
2.1. Morphometrie	45
2.2. Knochenumbau	47
2.3. Mastzellen, Plasmazellen, Lymphzell- infiltrate	48
2.4. Fettverteilung und Siderin im Knochen- mark	49
2.5. Sinussystem	49
2.6. Verhalten der Erythrozytopoiese und der Granulozytopoiese	50
2.7. Verhalten der Megakaryozytopoiese	51
2.8. Verhalten der Fasern	53
Zusammenfassung	54
3. Gruppeneinteilung nach klinischen und histologischen Parametern und verglei- chende Beschreibung dieser Fälle	55
3.1. Gruppeneinteilung nach dem Hämoglobinwert	56
3.2. Gruppeneinteilung nach den Leukozyten- zahlen	57
3.3. Gruppeneinteilung nach den Thrombozyten- zahlen	58
3.4. Gruppeneinteilung nach der Milzgröße	59
3.5. Gruppeneinteilung nach der Lebergröße	60
3.6. Gruppeneinteilung nach der Erythrozyto- poiesemenge	61

3.7.	Gruppeneinteilung nach der Granulozytopoiesemenge	62
3.8.	Gruppeneinteilung nach der Zahl der Megakaryozyten	63
3.9.	Gruppeneinteilung nach dem prozentualen Fettmark-Anteil	64
3.10.	Gruppeneinteilung nach der Faserstärke	65
4.	Klassifizierung nach dem histologischen Erscheinungsbild	66
4.1.	Vergleich klinischer Daten	70
4.1.1.	Milzgröße	70
4.1.2.	Lebergröße	71
4.1.3.	Röntgenbefunde der Lunge	71
4.1.4.	Blutbild und Differentialblutbild	72
4.1.5.	Blutdruck und Laborwerte	72
4.2.	Vergleich histologischer Daten	80
4.2.1.	Morphometrie	80
4.2.2.	Verhalten der Sinus im histologischen Präparat	88
4.2.3.	Plasmazellen, Mastzellen und Lymphzellinfiltrate	89
4.2.4.	Siderin und Fettzellen	90
4.2.5.	Verhalten der Erythrozytopoiese	90
4.2.6.	Verhalten der Granulozytopoiese	91
4.2.7.	Verhalten der Megakaryozytopoiese	92
4.2.8.	Verhalten der Fasern	92
	Zusammenfassung	93
II.	Verlaufsbeobachtungen	96
1.	Übersicht über die Fälle mit Verlaufsbiopsien, geordnet nach der Anzahl der Biopsien, unter Angabe der Therapie und Beobachtungsdauer	96
2.	Vergleich klinischer und histologischer Daten bei den verschiedenen Verlaufsformen der Polycythämia vera	102
2.1.	Frühform der Polycythämia vera und Verlaufsbeobachtungen	102
2.1.1.	Frühform - Frühform	102
2.1.2.	Frühform - Typisches Bild	103

2.2.	Typisches Bild der Polycythämia vera und Verlaufsbeobachtungen	105
2.2.1.	Typisches Bild - Frühform	105
2.2.2.	Typisches Bild - Typisches Bild	106
2.2.3.	Typisches Bild - Überwiegen der Megakaryozytopenie	108
2.2.4.	Typisches Bild - Überwiegen der Granulozytopenie	109
2.2.5.	Typisches Bild - Überwiegen der Granulozytopenie und der Megakaryozytopenie	111
2.3.	Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozytopenie und Verlaufsbeobachtungen	113
2.3.1.	Überwiegen der Megakaryozytopenie - Typisches Bild	113
2.3.2.	Überwiegen der Megakaryozytopenie - Überwiegen der Megakaryozytopenie	113
2.3.3.	Überwiegen der Megakaryozytopenie - Überwiegen der Granulozytopenie	115
2.3.4.	Überwiegen der Megakaryozytopenie - Überwiegen der Granulozytopenie und der Megakaryozytopenie	116
2.4.	Überwiegen der Granulozytopenie und Verlaufsbeobachtungen	117
	Überwiegen der Granulozytopenie - Überwiegen der Granulozytopenie	117
2.5.	Überwiegen der Granulozytopenie und der Megakaryozytopenie und Verlaufsbeobachtungen	119
2.5.1.	Überwiegen der Granulozytopenie und der Megakaryozytopenie - Typisches Bild	119
2.5.2.	Überwiegen der Granulozytopenie und der Megakaryozytopenie - Überwiegen der Granulozytopenie und der Megakaryozytopenie	120

Zusammenfassung

E. Diskussion	123
F. Zusammenfassung	126
G. Literaturverzeichnis	127

A. Einleitung

Die Polycythämia vera wird im allgemeinen aus der Symptomtrias von Erythrozythämie, erhöhtem Blutvolumen und gesteigerter Hämatopoiese im Knochenmark diagnostiziert. Ihr chronischer Verlauf, verlängert durch die Behandlung, führt zur Entwicklung von aplastischen, blastomatösen und fibrotischen Knochenmarksveränderungen. Er wird außerdem beeinflusst von hämorrhagischen und thrombotischen Komplikationen.

Seit der Entwicklung geeigneter Biopsie-Methoden ist bekannt, daß der histologische Knochenmarksbefund zur Erkennung und vor allem zur Differentialdiagnose der Polycythämia vera weit besser geeignet ist als die zytologische Beurteilung der Aspirationsbiopsie (15, 16, 17, 18, 20, 22, 45, 59, 82, 96).

Ziel dieser Arbeit war es, anhand einer großen Zahl von kunststoffeingebetteten Beckenkammbiopsien von Patienten mit Polycythämia vera, die histologischen Besonderheiten dieser primären Knochenmarkskrankheit in Beziehung zum Krankheitsstadium, zur Behandlung, sowie zu besonderen Verlaufsformen, zur Entwicklung von weiteren Knochenmarksveränderungen und zum Auftreten von Komplikationen darzustellen.

8. Literaturübersicht

Die Polycythämia vera (PV) wurde erstmals 1892 von Vaquez (148) beobachtet, 1902 von Türk (147) und 1903 von Osler (118) klinisch und ätiologisch definiert. Die Definition der PV in der neueren Literatur folgt gewöhnlich den von der Polycythemia Vera Study Group aufgestellten Kriterien (156).

Die wichtigsten Ergebnisse der mit modernen Biopsiemethoden (14, 18, 35) durchgeführten klinischen Studien an PV-Patienten werden nachfolgend kurz referiert.

I. Histologische Merkmale der Polycythämia vera

Bei der unbehandelten Polycythämia vera findet sich im histologischen Präparat meist eine deutliche Vermehrung der Erythrozytopoiese, der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese, wobei die einzelnen Zellpopulationen an der Parenchymhyperplasie in unterschiedlichem Maße beteiligt sind (10, 11, 20, 22, 25, 26, 30, 35, 37, 43, 44, 45, 46, 48, 51, 52, 53, 55, 59, 73, 76, 81, 82, 85, 87, 102, 108, 120, 122, 123, 125, 129, 139, 143, 144, 156). Es werden aber auch Fälle beschrieben, die bei typischem klinischem und hämatologischem Erscheinungsbild einer PV eine normale Zelldichte im Knochenmark aufweisen (35, 73, 80, 96). Entsprechend der normalerweise hohen Zelldichte an blutbildenden Zellen sind die Fettzellen im Knochenmark verringert bzw. ganz verschwunden (20, 35, 46, 48, 59, 61, 82, 96, 122, 126). Die Granulozytopoiese ist meist mäßig linksverschoben (61, 73, 139), die eosinophilen und basophilen Granulozyten sind häufig vermehrt (11, 82). Bei der Erythrozytopoiese finden sich entsprechend der hohen Zellbildungsrate auch vermehrt unreife Zellen bis hin zu den Proerythroblasten (35, 54, 73, 144, 145). Die Besonderheiten der Megakaryozytopoiese werden in Kap. II behan-

delt. Die Marksinus sind hyperplastisch, weitgestellt und dicht mit Erythrozyten gefüllt (20, 22, 25, 26, 39, 45, 53, 59, 81, 108, 144), häufig sieht man auch eine Sinuswandsklerose (22). Im Retikulum findet sich kein oder ein stark verringerter Sideringehalt (8, 10, 11, 20, 22, 25, 30, 43, 44, 45, 53, 81, 82, 144). Die Zahl der Plasmazellen, Mastzellen und Lymphzellen ist häufig erhöht (20, 22, 28).

Wie Burkhardt (20, 22) und Meuret (102) übereinstimmend feststellen, sinkt bei längerer Krankheitsdauer gewöhnlich die Aktivität der Erythrozytopoiese, während die der Megakaryozytopoiese und/oder der Granulozytopoiese ansteigt. Gleichzeitig nimmt die Infiltration des Knochenmarks mit Lymph-, Plasma- und Mastzellen zu, Siderinablagerungen im Retikulum treten auf. Sinushyperplasie und Sinuswandsklerose verstärken sich (20). Nach Burkhardt (22) und Meuret (102) verhalten sich Erythrozytopoiese und Granulozytopoiese mit Megakaryozytopoiese gegensinnig, Ellis (44), Lundin (96) und Roberts (129) sehen eine positive Korrelation zwischen Zelldichte/Megakaryozytopoiese und Zelldichte/Retikulin.

Die wesentlichen histomorphologischen Veränderungen, die eine ³²P-Therapie hinterläßt, sind - nach Burkhardt (20, 22), Franzén (48) und Hauswaldt (59) - eine Verminderung von Erythrozytopoiese, Granulozytopoiese und Megakaryozytopoiese, Rückgang der Sinushyperplasie und u. U. das Wiederauftreten von Fettzellen.

II. Besonderheiten der Megakaryozytopoiese und der Faserbildung im Knochenmark bei der PV

Bei der typischen PV ist die Gesamtzahl der Megakaryozyten im Knochenmarkspräparat deutlich erhöht, außerdem kommen Megakaryoblasten, unreife Megakaryozyten, Megakaryozytenmitosen, -nekrosen, -Riesenformen, -Mikroformen und Megakaryozyten mit Granulozyten- und Erythrozyteneinschlüssen vermehrt vor (8, 10, 11, 19, 20, 24, 26, 43, 44, 45, 48,

49, 51, 53, 54, 73, 81, 82, 84, 85, 96, 129, 144, 145, 160). Die Megakaryozyten liegen vor allem bei unbehandelter PV mit langer Krankheitsdauer häufiger sinusnahe und auch innerhalb von Sinus (22, 81).

Bei längerer Krankheitsdauer nimmt die Aktivität der Megakaryozytopoiese und die Aktivität der Granulozytopoiese zu und die Zahl der Mastzellen ab (20, 22).

Nach einmaliger ^{32}P -Therapie kommt es nicht nur zu einem Rückgang der Zahl der Megakaryozyten, sondern auch zu einem Rückgang von Megakaryozytenatypien (20). Nach wiederholter ^{32}P -Therapie fällt eine stärkere Vermehrung atypischer Megakaryozyten, vor allem von Riesenformen auf, wobei allerdings die Gesamtzahl der Megakaryozyten ebenfalls abnimmt (22).

Bei der typischen unkomplizierten PV findet sich eine stärkere Zeichnung des Gitterfasernetzes als bei gesunden Vergleichspersonen (8, 11, 20, 29, 43, 44, 45, 53, 59, 72, 78, 81, 96, 123, 129).

Mit zunehmender Krankheitsdauer kommt es zu verstärkter Fibrosierung des Knochenmarks. Einige Autoren (66, 161) berichten, diese stärkere Fibrosierungstendenz sei durch die Therapie mit ^{32}P hervorgerufen, die Mehrzahl der Autoren vertritt jedoch die Ansicht, daß es auch ohne ^{32}P -Therapie im Verlauf der Krankheit zu verstärkter Fibrosierung des Knochenmarks kommt (11, 19, 20, 22, 25, 26, 53, 73, 97, 100, 103, 120, 129, 131, 143). Die Faserbildung zeigt Beziehungen zu Marksinus, arteriellen Kapillaren und Arteriolen, sie geht mit Vermehrung von nekrotischen Megakaryozyten, Lymphozyten, Mastzellen und Eosinophilen, vor allem aber von Plasmazellen einher (22, 26).

Gelegentlich wird auch die Rückumwandlung einer Myelofibrose zur PV beschrieben (94, 122).

III. Histologische Knochenveränderungen bei der PV

Bei der PV kommt es zu keiner Neubildung von Knochen (130), dagegen findet sich bei längerer Krankheitsdauer häufig eine Osteoporose, ein Befund, der auch mit dem höheren Lebensalter vieler Patienten mit PV in Zusammenhang gebracht wird (20, 22, 130).

Die Osteoidmenge liegt in normalen Grenzen (130). Der Übergang in eine OMS ist gekennzeichnet durch Fibrosierung des Knochenmarks, Kollagenisierung und Faserknochenbildung (129, 130, 143).

IV. Histologische Erscheinungsformen der PV und Übergänge in andere myeloproliferative Erkrankungen

Bisherige Verlaufsbeobachtungen bei der PV zeigen, daß nach dem histomorphologischen Bild einerseits verschiedene Erscheinungsformen und Modifikationen der PV abgegrenzt werden können, andererseits auch klinisch wichtige Verlaufsformen der PV mit Übergang in ein anderes Krankheitsbild vorkommen. Folgende histologische Formen wurden beschrieben (22):

1. Das typische, unkomplizierte Bild der PV

Es zeigt eine Hyperplasie unterschiedlichen Ausmaßes der gesamten Myelopoiese, sowie des Marksinus- und Kapillarsystems mit Schwund des Fettgewebes, dazu Siderinverarmung des Retikulums und zarte Retikulinfibrose. Vorwiegend an den Megakaryozyten fallen qualitative Veränderungen auf. In der Regel bleibt dieser Befund über viele Jahre konstant.

2. Frühstadium der PV (noch nicht voll ausgeprägte PV)

Die Veränderungen sind qualitativ identisch mit 1.), quantitativ aber geringer ausgeprägt.

3. PV mit Gerüstfibrose

Es zeigen sich Veränderungen wie unter 1.), jedoch mit geringerer Sinushyperplasie, bei meist dichter Zellvermehrung und stärkerer lymph- und plasmazelliger Reaktion. Gefäßsklerose und Verstärkung des normalen Fasergerüsts werden beobachtet. Auch dieses Zustandsbild kann jahrelang bestehen bleiben.

4. Megakaryozytäre Myelose aus vorangegangener PV

Bei dieser Verlaufsform überwiegt eine unreifzellige und atypische Megakaryozytopoiese, bei noch vorhandener aber schon zurücktretender erythrozytärer und granulozytärer Hyperplasie, häufig verbunden mit Marknekrosen und stärkerer auch dystoper, teilweise kollagenisierender Faservermehrung. Es kann eine Fortentwicklung zur megakaryozytär-granulozytären Myelose erfolgen.

5. Megakaryozytär-granulozytäre Myelose aus vorangegangener PV

Bei dieser Verlaufsform der PV überwiegt die Megakaryozytopoiese zusammen mit einer oft stark eosinophilen Hyperplasie der Granulozytopoiese. Fast immer findet sich eine stärkere dystope kollagenisierende Faservermehrung.

6. Myelofibrosesyndrom bei PV

Es handelt sich hierbei um eine dichte, irregulär-kollagenisierende Markfibrose mit ausgedehnten Markzellnekrosen und Markzellproliferation innerhalb sklerotisch-ektatischer Sinuslumina. Man findet überwiegend eine megakaryozytär-granulozytäre Hyperplasie mit Vermehrung vor allem atypischer und nekrotischer Megakaryozyten bis zu vollständigem Markzellschwund. Die Thrombozytopoiese ist dabei häufig disloziert, und es zeigt sich eine plasma-, lymph- und mastzellige

Reaktion. In seltenen Fällen sieht man einen gesteigerten, meist überwiegend sklerosierenden Knochenumbau (Entwicklung einer OMS).

V. Histologische Veränderungen im Verlauf der PV

Am häufigsten treten auf:

1. Myelofibrose (ca. 15 %)
2. Akute Leukämie (ca. 15 %)
3. Chronische Leukämie

1. Der Übergang in eine Myelofibrose bildet eine der häufigsten Komplikationen der PV. Im Anfangsstadium ist die Myelofibrose nur im histologischen Präparat zu erkennen, während bei der ausgeprägten Myelofibrose eine Korrelation zwischen Knochenmarksbefund und Klinik besteht (55, 73). Es kommt zu zunehmender Vergrößerung von Milz und Leber, im peripheren Blutbild steigt die Zahl der Leukozyten und Thrombozyten meist an und es treten unreife granulozytopoietische Formen auf. Der Hk fällt auf normale bzw. subnormale Werte ab, es finden sich kernhaltige rote Vorstufen, und schließlich kann an die Stelle einer Erythrozytose eine Anämie treten (12, 13, 20, 23, 26, 33, 34, 36, 41, 43, 52, 54, 59, 62, 69, 73, 89, 91, 102, 114, 120, 121, 122, 124, 126, 127, 131, 138, 143, 150, 154).

Tab. 1 gibt einen Überblick über das Vorkommen einer Myelofibrose als Todesursache (in %) nach einer PV.

2. Etwa ebenso häufig wie eine Myelofibrose tritt im Verlauf einer PV eine akute Leukämie auf (26, 33, 43, 62, 91, 101, 103, 115, 120, 126, 127, 132, 137, 139, 143). Die Frage, unter welchen Umständen eine PV in eine akute Leukämie übergeht, wird in der Literatur unterschiedlich beantwortet. Mit Modan und Lilienfeld (106) führen einige Autoren den Übergang in eine akute Leukämie fast ausschließlich auf eine frühere Behandlung

Tab. 1

Autor	%
Ledlie (90)	0,0
Wiseman (163)	0,0
Meuret (100)	2,0
Watkins (157)	4,3
Modan (106)	5,6
Calabresi (32)	7,1
Perkins (121)	9,1
Burkhardt (20)	9,2
Halnan (56)	9,3
Chievitz (34)	10,3
Szur (143)	15,5

In Anlehnung an Glasser (52)

mit ^{32}P zurück, bzw. vermuten eine dosisabhängige Beziehung (3, 86, 103, 146). Gleichzeitig sehen einige Autoren auch einen Bezug zu chemotherapeutischer Myelosuppression (86, 87, 113). Die gegenteilige Ansicht, eine akute Leukämie könne eine mögliche kontinuierliche Fortentwicklung einer PV darstellen, stützt sich auf die Tatsache, daß sich auch bei unbehandelten (95, 134) oder nur mit Aderlaß behandelten Patienten (86, 87, 156) aus einer PV eine akute Leukämie entwickelt hat und auf das häufigere Auftreten einer Leukämie bei PV mit Überwiegen der weißen Myelopoiese, großer Milz, hohen Leukozyten- und Thrombozytenwerten im peripheren Blutbild und schlechtem Ansprechen auf eine ^{32}P -Therapie (32, 40, 69, 70, 98, 100, 101, 146). Zusätzlich wird eine Beziehung zwischen verlängerter Überlebenszeit und Entwicklung einer Leukämie bei myelosuppressiv behandelten Patienten vermutet (32, 69, 86, 89, 115, 143, 152).

Tab. 2

Akute Leukämie als Todesursache nach PV

Autor	%	keine Th.	Chemoth.	32p
Chievitz (34)	0,0	+		
Chievitz (34)	2,2		+	+
Modan (106)	0,0	+		
Modan (106)	2,0		+	
Modan (106)	15,0			+
Perkins (121)	0,0		+	
Gilbert (50)	0,0		+	
Helnan (56)	0,0		+	
Szur (142)	10,5		+	+
Rain (126)	20,8		+	+
Weinfeld (159)	23,0		+	+
Ledlie (90)	23,8		+	+
Najean (112)	30,8		+	+
Monto (76)	50,0		+	+
Logue (93)	57,1		+	+
Calabresi (32)	0,0			+
Wiseman (163)	0,0			+
Erslev (42)	4,0			+
Watkins (157)	4,3			+
Fauvert (47)	8,0			+
Lawrence (89)	11,4			+
Tubiana (146)	20,0			+
Stroebe (141)	20,5			+
Osgood (116)	21,1			+

In Anlehnung an Landaw (86)

Tab. 2 gibt einen Überblick über das Vorkommen einer akuten Leukämie als Todesursache (in %) nach einer PV, aufgeteilt nach Therapie.

3. Der Übergang in eine chronische Leukämie wird in der Literatur seltener beschrieben und betrifft vor allem Patienten mit ausgeprägter Granulozytopenie und Megakaryozytopenie (20, 22, 26, 32, 43, 71, 107, 126, 139, 143, 151).

VI. Beziehungen zwischen Histologie und Klinik

Es finden sich nur bei wenigen Autoren Vergleiche von histologischen und klinischen Daten. Berichtet wird über folgende Korrelationen:

- Leukozytenzahl im Blut/Markfibrose (22)
- Leukozytenzahl im Blut/ Megakaryozytenzahl im Knochenmark (22)
- γ -Globuline/Plasmazellen im Knochenmark (22)
- Milzgröße/Markfibrose (20, 23, 53)
- Milzgröße/Granulozytopenie im Mark (20, 23, 53)
- Milzgröße/Megakaryozytopenie im Mark (20, 23, 53, 161)
- Milzgröße/Zelldichte im Mark (129),

sowie negative Korrelationen von

- Thrombozytenzahl im Blut/Markfibrose (22)
- Thrombozytenzahl im Blut/Menge der Granulozytopenie (22)
- Milzgröße/Lymphozytenzahl im Mark (22)
- Milzgröße/Menge der Erythrozytopenie (20, 23)
- Erythrozytenzahl im Blut/Granulozytopenie im Mark (22, 102)
- Erythrozytenzahl im Blut/Markfibrose (22, 102).

Die Zahl der Erythrozyten im Blut/Erythrozytopenie, die Zahl der Leukozyten im Blut/Granulozytopenie und die Zahl der Thrombozyten im Blut/Megakaryozytopenie soll sich gleichsinnig verändern (22, 61).

VII. Prognose der PV

Die PV zeigt einen chronisch progressiven Verlauf. Die durchschnittliche Überlebenszeit der behandelten PV wird mit 11 - 13 Jahren angegeben (22, 53, 56, 68, 91, 100, 101, 116, 121, 136, 157). Die meisten Autoren konnten keinen Unterschied in der mittleren Überlebenszeit zwischen ^{32}P -Therapie und Chemotherapie feststellen (53, 79, 99, 121). Harman und Ledlie (58) berichten von einer 5-Jahres-Überlebensrate von 80 % bei Chemotherapie wie bei ^{32}P -Therapie und einer 10-Jahres-Überlebensrate von 70 % bei ^{32}P -Therapie, jedoch nur 50 % bei Chemotherapie. Auch Hainan und Russell (56) fanden eine höhere 10-Jahres-Überlebensrate bei ^{32}P -Therapie mit 51 % gegenüber 34 % bei Chemotherapie. Heilmann und Köhler (62) berichten über die längste Überlebenszeit bei ^{32}P -Therapie zusammen mit Aderlaß.

Die Lebenserwartung der unbehandelten PV wird mit ca. 2 Jahren angegeben (34, 53, 121). Die Prognose der PV ist jedoch noch von weiteren Faktoren abhängig. So scheinen jüngere Patienten eine größere Lebenserwartung zu haben (53, 65, 116), außerdem spielt auch die Erscheinungsform eine gewisse Rolle. Patienten, die klinisch eine große Milz, histologisch eine ausgeprägte Vermehrung der Granulozytopoese und Megakaryozytopoese aufweisen, haben eine geringere Lebenserwartung (20, 22, 33, 67). Auch eine stärkere Markfibrose erscheint als prognostisch ungünstig (22).

Zusammenfassung

Da kein einzelnes klinisches Merkmal die Diagnose einer PV sicherstellen kann, wird bei klinischer Verdachtsdiagnose eine histologische Markuntersuchung durchgeführt.

Umstritten ist dennoch, unter welchen Bedingungen eine PV in eine akute oder chronische Leukämie oder in eine Myelofibrose übergeht. Unklar ist weiterhin, ob der Übergang in diese Krankheitsbilder eine mögliche kontinuierliche Entwicklung der PV darstellt oder ob er durch eine Therapieform ausgelöst oder gefördert wird.

Die Mehrzahl der Autoren nimmt an, daß bei Patienten, die klinisch eine große Milz, im histologischen Präparat neben der Vermehrung der Erythrozytopoiese auch eine ausgeprägte Vermehrung der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese aufweisen, sich häufiger eine akute oder chronische Leukämie entwickelt.

C. Material und Methode

I. Patientengut

Insgesamt wurden 350 Biopsien an 210 Patienten, die bis zu siebenmal myelotomiert wurden, ausgewertet. Tab. 3 gibt einen Überblick über die Anzahl der Biopsien, die Geschlechtsverteilung und bei den mehrfach Myelotomierten über die Verlaufsdauer. Die Diagnose der Polycythämia vera wurde aus klinischen Befunden entsprechend den Kriterien der Polycythemia Vera Study Group (156) und vor allem auf Grund der histologischen Beurteilung gestellt. Die Nachprüfung der Diagnose war nicht Aufgabe dieser Untersuchung.

Tab. 3

Anzahl der Biopsien	Pati- en- zahl	Anzahl	Männlich		Anzahl	Weiblich	
			Verlaufsdauer			Verlaufsdauer	
			min - max (J.)	$\bar{x}$ (J.)		min - max (J.)	$\bar{x}$ (J.)
1	151	84	-	-	67	-	-
2	24	12	1 - 11	4,3	12	1 - 5	3,1
3	12	5	5 - 10	7,2	7	2 - 8	4,9
4	11	4	4 - 6	5,3	7	4 - 12	7,3
5	5	2	6 - 12	9,0	3	6 - 15	9,3
6	3	2	9 - 15	12,0	1	11	-
7	4	3	12 - 14	13,0	1	13	-

Übersicht über die Anzahl der Biopsien, die Geschlechtsverteilung und die Verlaufsdauer (J = Jahre)

II. Histobiopsie

1. Materialgewinnung

Bei 290 der 350 Myelotomien wurde die Biopsie nach dem Verfahren von Burkhardt (17, 18), der Myelotomie, in der Medizinischen Klinik (Innenstadt) der Universität München entnommen. Bei den übrigen 60 Fällen (jeweils nur einmal myelotomiert) handelt es sich um zur Beurteilung eingeschicktes Material aus dem Beckenkamm, das an anderen Kliniken entnommen wurde.

2. Histologische Aufarbeitung

Im Hause gewonnene wie auch von auswärts eingeschickte Gewebeproben wurden unentkalkt in einer gepufferten Formaldehyd-Methanol-Lösung fixiert und anschließend in Methacrylsäure-Methylester eingebettet (17). Zur Auswertung wurden Schnitte von 3μ Dicke verwendet, nach folgenden Färbungen:

- Giemsa-Lösung nach Vorbeizung mit Gallaminblau
- Verfahren nach Gomori zur Darstellung von Knochenstrukturen und Fasergewebe
- Turnbull-Blau (Eisenfärbung)

III. Morphologische Beurteilung

1. Morphometrie

Mittels des Punktzählverfahrens nach Hennig (63) wurden mit dem Integrationsokular I der Fa. Zeiss in der Auflichtmikroskopie bei 80-facher Vergrößerung - ohne Berücksichtigung der Kompaktazone - die prozentualen Volumenanteile folgender Gewebestrukturen ermittelt:

- ▼ Spongioser Knochen
- Zellmark
- Fettmark
- Sinus
- Osteoid

Hierzu wurde eine Objektfläche von etwa 12×4 mm ausgewertet durch Auszählung der auf die einzelnen Strukturen entfallenden Punkte in jeweils 10 aneinandergereihten Okulareinstellungen. Biopsien mit einer geringeren Länge als 10 mm, mit mangelhafter Färbung und artefiziellen Veränderungen wurden nicht morphometriert sondern qualitativ ausgewertet.

2. Megakaryozytenzählung

Die Zählung der Megakaryozyten erfolgte im Lichtmikroskop bei 250-facher Vergrößerung durch Auszählen von 25 aneinandergereihten Okulareinstellungen und Umrechnen auf 100 mm^2 . Atypische und unreife Megakaryozyten-Formen wurden in die Zählung mit einbezogen.

IV. Statistische Methodik

Wegen der im Rahmen einer retrospektiven Studie nicht gegebenen Zuverlässigkeit in Struktur-, Beobachtungs- und Repräsentationsgleichheit (133) wurde auf Signifikanzangaben verzichtet.

Häufigkeitsunterschiede wurden deshalb nur deskriptiv mittels Histogrammen, Vergleiche zweier Merkmale mittels Kontingenztafeln wiedergegeben.

V. Datenerfassung und Auswertung

Mit Hilfe von Datenerfassungsbögen wurden die in Tab. 4 aufgeführten klinischen und histologischen Parameter für jeden Patienten verschlüsselt und durch einen kommerziellen Datenerfassungsbetrieb auf Lochkarten übertragen. Dabei wird durch unabhängiges Lochen und Prüfen garantiert, daß der Fehler unter 1 % liegt.

Die Datenaufarbeitung und statistische Beratung übernahm Herr P. Sandel vom Institut für klinische Chemie am Klinikum Großhadern. Ausgewertet wurden die Daten in erster Linie mit der Datenverarbeitungsanlage (Siemens 4004/151) des Rechenzentrums des Klinikums Großhadern mittels des "Sammel- und Auswertungssystems volldynamischer Datenbestände (SAVOD) von A. Raab und H. K. Selbmann am Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik der Universität München.

Da bei verschiedenen Fragestellungen eine Programmierung zu aufwendig erschien, wurde ein Teil der Daten von Hand in Listen und Tabellen übergeführt.

VI. Untersuchte klinische und histologische Parameter

Tab. 4 a

Klinische Parameter

Dauer der Beschwerden

Dauer der Erkrankung

Klinische Leitsymptome zu Beginn der Erkrankung

Klinische Leitsymptome z. Z. der Myelotomie

Organgrößen von Leber und Milz

Blutdruck

Befund der Sternalpunktion

Röntgenuntersuchung von Magen-Darm-Trakt

Nieren

Extremitätenskelett

Stammskelett

Thorax

Blutbild: Hb-Wert

Hk-Wert

Erythrozytenzahl

HbE

Retikulozytenzahl

Leukozytenzahl

Differentialblutbild

Thrombozytenzahl

BKS

Gesamteiweiß, Elektrophorese

SGOT, SGPT, LDH

Alkalische Phosphatase, Saure Phosphatase

Kalzium im Serum, Phosphat im Serum

Kreatinin, Ges.-Bilirubin

Harnsäure

Eisen im Serum, UEBK

Blutungszeit, Gerinnungszeit, Quick-Wert

Tab. 4 b

Histologische Parameter

Morphometrie: Volumen-Prozent von Knochen

Zellmark

Fettmark

Osteoid

Sinus

Megakaryozyten-Zahl

Semiquantitative Beurteilung von

- Spongiosastruktur
- Osteoblastischer und osteoklastischer Umbau
- Menge der Osteozyten
- Menge und Verteilung der Plasmazellen
- Menge und Verteilung der Mastzellen
- Lymphzellinfiltrate
- Verteilung der Fettzellen
- Menge und Verteilung des Eisens
- Menge und Veränderungen des Sinussystems
- Menge und Reife der Erythrozytopoiese
- Menge, Reife und Verteilung der Granulozytopoiese
- Größe, Reife, Atypie, Verteilung und Sinusbezogenheit der Megakaryozyten
- Stärkegrad und Verteilung der Retikulinfasern

VII. Beurteilung der histologischen Parameter

Menge und Reife der Erythrozytopoiese

Die Steigerung der Erythrozytopoiese wird normalerweise an den grüppchenweise gelagerten roten Blutzellvorstufen erkannt; diese Grüppchen liegen vorzugsweise in nächster Nachbarschaft der Sinus (123).

Die normale Ausreifung der Erythrozytopoiese ist charakterisiert durch das gemeinsame Auftreten von Proerythroblasten, Erythroblasten und Normoblasten innerhalb der Erythrozytopoiese-Nester.

Eine verminderte Ausreifung ist erkennbar am Überwiegen großer unreifer myeloischer Zellen, vorzugsweise Proerythroblasten, in Lagebeziehung zu Marksinus (15, 24).

Die Beurteilung erfäßt:

Erythrozytopoiese-Menge: 1. stark vermindert

2. vermindert

3. normal

4. vermehrt

5. stark vermehrt

Erythrozytopoiese-Reife: 1. stark unreif

2. unreif

3. normal

Menge, Reife und Verteilung der Granulozytopoiese

Normalerweise konzentriert sich die Granulozytopoiese in der Nähe des Endosts, sie kann bei Steigerung jedoch auch die Umgebung von arteriellen Gefäßen, insbesondere Arteriolen und Kapillaren, mit einbeziehen.

Die normal ausreifende Granulozytopoiese ist charakterisiert durch das Auftreten von Promyelozyten und Myelozyten bis hin zu segmentkernigen Neutrophilen (15, 24).

Eine verminderte Ausreifung ist erkennbar am Überwiegen von Promyelozyten und Myelozyten.

Die Beurteilung erfaßt:

Granulozytopoiese-Menge: 1. stark vermindert
2. vermindert
3. normal
4. vermehrt
5. stark vermehrt

Granulozytopoiese-Reife: 1. sehr stark vermindert
2. stark vermindert
3. vermindert
4. normal

Verteilung der Granulozyten: 1. endostal
2. perivaskulär
3. herdförmig
4. konfluierend
5. Kombinationen aus 1 - 4

Größe, Reife, Atypie, Verteilung und Sinusbezogenheit der Megakaryozyten

Der reife Megakaryozyt hat einen leicht exzentrisch gelegenen, mehrfach segmentierten Kern; größenmäßig werden Riesen-, Normal- und Mikroformen unterschieden (81).

Der unreife Megakaryozyt ist etwa so groß wie die Mikroform eines reifen Megakaryozyten, der Kern liegt meistens konzentrisch; er kann eine gewisse Lappungstendenz aufweisen (81).

Der Megakaryoblast ist größer als ein Proerythroblast und hat einen runden konzentrisch gelegenen Kern (81).

Die Megakaryozyten können in folgender topographischer Situation gefunden werden:

- a) innerhalb des Markparenchyms ohne eindeutige Beziehung zu Markstrukturen
- b) am Sinus
- c) im Sinus
- d) am Endost

Normalerweise finden sich 80 % der Megakaryozyten in unmittelbarer Nachbarschaft der Marksinus. Eine Vermehrung der Megakaryozyten innerhalb der Sinus oder am Endost kommt nur bei starker Megakaryozytenvermehrung vor (81).

Beurteilung der Megakaryozytopoiese:

Megakaryozyten-Größe: 1. klein

2. mittel

3. groß

4. Kombinationen von 1 - 3

Megakaryozyten-Reife: 1. Megakaryoblasten

2. unreife Megakaryozyten

3. reife Megakaryozyten

4. Kombinationen von 1 - 3

Megakaryozyten-Atypie: 1. keine atypischen Formen

2. einige atypische Formen

3. viele atypische Formen

Megakaryozyten-Verteilung: 1. diffus

2. herdförmig

3. diffus und herdförmig

Sinusbezogenheit: 1. regelrecht

2. vermehrt sinusbezogen

3. vermehrt sinusbezogen + Sinusektasie + Sinuswandsklerose

4. vermehrt sinusbezogen + im Sinus gelegen

5. vermehrt sinusbezogen + Sinusektasie

Stärkegrad und Verteilung der Retikulinfasern

Beim Gesunden finden sich im Knochenmark zarte, diffuse Retikulinfasern. Bei der PV kann diese feine Gitterstruktur jedoch verstärkt auftreten. Folgende Unterscheidungen wurden getroffen:

Fasern-Stärkegrad: 1. keine Faservermehrung

2. diffuse Retikulumsklerose

3. diffuse Retikulumsklerose und herdförmige Kollagenfibrose

4. Überwiegende Kollagenfibrose

Fasern-Verteilung: 1. sinusbezogen
2. gefäßbezogen
3. endostal
4. megakaryozytenbezogen

Menge und Veränderungen des Sinussystems

Die Endothelien der Sinus sind einreihig angeordnet; eine Basalmembran läßt sich nicht nachweisen. Als sog. Balkchensinus begleiten Sinusgefäße häufig direkt den spongiösen Knochen (39).

Beurteilung des Sinussystems:

Sinus-Menge: 1. normal
2. vermehrt
3. stark vermehrt

Veränderungen: 1. keine
2. Sinusektasie
3. Sinusektasie + Sinuswandsklerose

Menge und Verteilung der Plasma- und Gewebsmastzellen

Plasmazellen haben einen verhältnismäßig kleinen, runden, exzentrisch gelegenen Kern und reichliches Zytoplasma (3 a). Unter normalen Verhältnissen finden sich Plasmazellen im Knochenmark nur vereinzelt in unmittelbarer Lagebeziehung zu Arteriolen (24).

Gewebsmastzellen sind typisch granulierte Zellen mit kleinem, rundlichem Kern; ihre Gestalt schwankt zwischen Amöben- und Spindelform (3 a). Sie sind normale Bestandteile des menschlichen Knochenmarks (161 a) und liegen normalerweise nur vereinzelt markseitig dem Sinusendothel an (24, 128).

Beurteilung der Plasmazellen:

Plasmazell-Menge: 1. normal
2. vermehrt
3. vermehrt + Russel-Körperchen
4. stark vermehrt + Russel-Körperchen

Plasmazell-Verteilung: 1. diffus
2. perikapillär
3. herdförmig
4. Kombinationen von 1 - 3

Beurteilung der Mastzellen:

Mastzell-Menge: 1. vermindert
2. normal
3. vermehrt
4. stark vermehrt

Mastzell-Verteilung: 1. diffus
2. endostal
3. gefäßbezogen
4. Kombinationen von 1 - 3

Lymphzellinfiltrate

Typische Lymphozyten des Knochenmarks haben runde bis gering gekerbte Kerne und eine eher lockere Chromatinstruktur. Kleine rundliche Lymphzellansammlungen kommen vereinzelt auch normalerweise im Knochenmark vor (24, 28).

Beurteilung der Lymphzellinfiltrate:

1. ein herdförmiges Infiltrat
2. mehrere herdförmige Infiltrate
3. diffus lockere Infiltrate
4. 2 + 3

Verteilung der Fettzellen

Die Fettzellen nehmen beim gesunden Erwachsenen etwa ein Drittel des Markraumes ein. Ihre Verteilung wurde wie folgt beurteilt:

1. diffus
2. herdförmig
3. endostal
4. Kombinationen von 1 - 3

Menge der eosinophilen Granulozyten

Eosinophile Granulozyten sind Zellen mit Granula, die sich mit sauren Farbstoffen elektiv darstellen lassen (3 a).

Ihre Menge wurde wie folgt beurteilt:

1. stark vermindert
2. vermindert
3. normal
4. vermehrt
5. stark vermehrt

Menge und Verteilung des Eisens im Knochenmark

Das in mäßiger Menge vorkommende Siderin findet sich normalerweise in amorpher und granulärer Gestalt in Retikulumzellen, Sinusendothelien und Histiozyten (24, 27).

Es wurde wie folgt beurteilt:

Eisen-Menge: 1. vermindert

2. normal

3. vermehrt

4. kein Eisen auffindbar

Eisen-Verteilung: 1. diffus

2. herdförmig

Spongiosastruktur, osteoblastischer und osteoklastischer Umbau, Menge der Osteozyten

Die Osteoblasten kennzeichnen den Knochenanbau. Sie finden sich in epithelähnlichen Säumen oder Zellgruppen dem Osteoid angelagert. Ein Teil der Osteoblasten mauert sich in das Osteoid ein und wird hier zu Osteozyten.

Osteoklasten sind vielkernige, stark basophile Zellen, die den Knochenabbau bewirken. Man findet sie in den

Howship'schen Lakunen (3 a).

Ein gesteigerter Knochenumbau ist gekennzeichnet durch das vermehrte Auftreten von Osteoblasten und Osteoklasten.

Beurteilung der Spongiosastruktur: 1. normal

2. herdförmig rarefi-
ziert

3. diffus verändert

Osteoblastischer Umbau: 1. vermindert

2. normal

3. vermehrt

Osteoklastischer Umbau: 1. vermindert

2. normal

3. vermehrt

Menge der Osteozyten: 1. vermindert

2. normal

3. vermehrt

Zur Beurteilung der angeführten histologischen Kriterien wurden die erwähnten 350 Schnittpräparate sorgfältig durchmustert und die beurteilten Parameter in ihrer Stärke und Qualität dem Eindruck nach mit 25 Normalfällen verglichen.

D. Ergebnisse

I. Ergebnisse der 210 Erstmyelotomien

1. Vorgeschichte und klinische Befunde

Die klinischen Angaben, die aus den Krankengeschichten und den Anmeldebögen zur Myelotomie entnommen wurden, waren in unterschiedlicher Häufigkeit verfügbar. Die Zahl "n" entspricht 100 % der vorhandenen Angaben bei den einzelnen Parametern.

1.1. Altersverteilung

Das Durchschnittsalter aller beobachteten Patienten (n = 210) zur Zeit der Myelotomie beträgt 56,9 Jahre. Die folgende Skizze zeigt schematisch die Altersverteilung.

Altersverteilung aller beobachteten Fälle

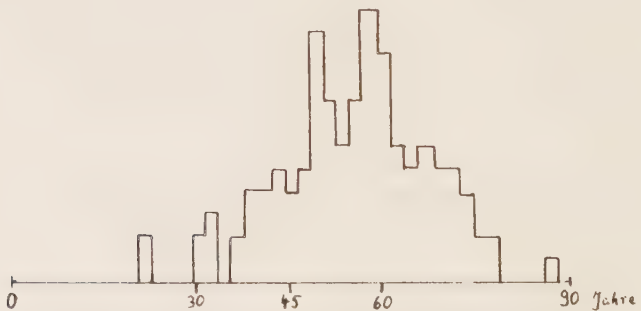


Abb. 1

1.2. Beschwerdedauer

Tab. 5 gibt einen Überblick über die durchschnittliche Beschwerdedauer bis zum Zeitpunkt der Myelotomie.

Tab. 5

Patientengruppe	durchschnittliche Beschwerdedauer
nicht therapierte Patienten	19,6 Monate (n = 119)
therapierte Patienten	47,9 Monate (n = 91)
alle untersuchten Patienten	31,9 Monate (n = 210)

1.3. Erkrankungsdauer

Die Erkrankungsdauer umfaßt die Zeitspanne von der klinischen Diagnosestellung bis zur Myelotomie. Tab. 6 gibt einen Überblick über die durchschnittliche Erkrankungsdauer.

Tab. 6

Patientengruppe	durchschnittliche Erkrankungsdauer
nicht therapierte Patienten	3,2 Monate (n = 119)
therapierte Patienten	26,1 Monate (n = 91)
alle untersuchten Patienten	13,2 Monate (n = 210)

1.4. Klinische Leitsymptome

Es wurden die wesentlichsten Symptome zur Zeit des Erkrankungsbeginns und zum Zeitpunkt der Myelotomie notiert. Die Tabellen 7 und 8 geben einen Überblick über die prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Leitsymptome.

Tab. 7 (n = 195)

Leitsymptom	Häufigkeit
<u>Subjektive Symptome:</u>	
Kopfschmerzen	16,6 %
Schwindel	11,2 %
Blutungsneigung	6,5 %
Atemnot	5,7 %
Müdigkeit	4,6 %
Herzbeschwerden	3,7 %
Übelkeit/Erbrechen	1,1 %
Appetitlosigkeit	0,5 %
<u>Objektive Symptome:</u>	
Facies rubra	11,3 %
Hb vermehrt	10,0 %
Cyanose und Durchblutungsstörungen	5,9 %
Hypertonus	5,4 %
Neurologische Symptome	5,1 %
Thrombose und Embolie	4,1 %
Gewichtsverlust	2,8 %
Leukozyten vermehrt	2,4 %
Milzvergrößerung	1,4 %
Thrombozyten vermehrt	0,9 %
Lebervergrößerung	0,6 %
Fieber	0,5 %
Hautveränderungen	0,5 %
Blutmenge erhöht	0,5 %

Leitsymptome bei Erkrankungsbeginn

Tab. 8 (n = 208)

Leitsymptom	Häufigkeit
<u>Subjektive Symptome:</u>	
Kopfschmerzen	4,4 %
Schwindel	3,2 %
Blutungsneigung	3,0 %
Herzbeschwerden	1,7 %
Müdigkeit	1,5 %
Dyspnoe	1,2 %
Übelkeit/Erbrechen	0,8 %
Appetitlosigkeit	0,5 %
<u>Objektive Symptome:</u>	
Hb vermehrt	29,3 %
Facies rubra	8,6 %
Milz- und Lebervergrößerung	7,9 %
Leukozyten vermehrt	7,9 %
Thrombozyten vermehrt	6,4 %
Pathologisches Differential-Blutbild	5,4 %
Cyanose und Durchblutungsstörungen	4,7 %
Thrombose und Embolie	3,5 %
Hypertonus	3,0 %
Lebervergrößerung	2,2 %
Neurologische Symptome	2,2 %
Milzvergrößerung	1,5 %
Venöse Stauung	1,0 %
Blutmenge vermehrt	1,0 %
Gewichtsverlust	0,5 %
Hb vermindert	0,5 %

Leitsymptome zum Zeitpunkt der Myelotomie

1.5. Vorausgegangene Therapie

Vor der Beckenkammbiopsie waren 29 Patienten mit ^{32}P , 7 Patienten mit Zytostatika und 55 Patienten ausschließlich mit Aderlaß behandelt worden.

119 Patienten waren noch keiner spezifischen Therapie unterzogen worden.

1.6. Klinische Untersuchung

Wie die folgenden Tabellen zeigen, bestand bei der Milzgröße und bei den Blutdruck-Werten kein nennenswerter Unterschied zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten. Die Leber war bei den therapierten Patienten etwas häufiger vergrößert als bei den unbehandelten.

Organgrößen:

Milzgröße (n = 193)

Tab. 9

	unbehandelt (n = 109)	behandelt (n = 84)
unauffällig	46,8 %	47,6 %
vergrößert	45,8 %	41,7 %
stark vergrößert	7,4 %	10,7 %

Lebergröße (n = 189)

Tab. 10

	unbehandelt (n = 106)	behandelt (n = 83)
unauffällig	40,6 %	34,9 %
vergrößert	57,5 %	60,3 %
stark vergrößert	1,9 %	4,8 %

Blutdruck: (n = 160)

Tab. 11

	unbehandelt (n = 90)	behandelt (n = 70)
unauffällig	44,4 %	47,1 %
erhöht	44,4 %	41,4 %
stark erhöht	11,2 %	11,5 %

1.7. Biopsien

Anhand der nur vereinzelt durchgeführten Biopsien an Leber und Lymphknoten lassen sich keine verwertbaren Aussagen treffen.

Die Sternalpunktion, die in 36,2 % der Fälle vor der Beckenkammibiopsie durchgeführt wurde (n = 76), ergab folgende Ergebnisse:

Tab. 12

	unbeh. (n = 45)	beh. (n = 31)
unauffälliges Punktat	8,9 %	-
quantitative Veränderungen	91,1 %	96,7 %
qualitative Veränderungen	-	3,3 %

1.8. Röntgenbefunde

Da Angaben über die röntgenologischen Befunde des Magen-Darm-Trakts, der Nieren und des Skeletts der Extremitäten nur sehr selten vorlagen, konnte keine Auswertung erfolgen.

Röntgenologische Befunde des Stammskeletts

In 29,5 % der Fälle lagen Röntgenbefunde des Stammskeletts vor (n = 62). Tab. 13 gibt die Befunde unter Berücksichtigung des Durchschnittsalters jeder Gruppe wieder.

Tab. 13

	unbehandelt (n = 39)		behandelt (n = 23)	
	%	Alter (J.)	%	Alter (J.)
unauffälliger Bef.	46,2	49	56,5	57
Osteoporose	7,7	69	17,4	59
Degenerat. Veränd.	46,1	62	26,1	63

Die degenerativen Veränderungen fanden sich in

- 6,6 % diffus
- 36,7 % unilokulär
- 56,7 % multilokulär.

Röntgenologischer Befund der Lunge

Aus Tab. 14 ersieht man den röntgenologischen Lungenbefund (n = 151) unter Berücksichtigung von Alter und Krankheitsdauer zum Zeitpunkt der Myelotomie. 72 % der Patienten mit Lungenfibrose waren unbehandelt, 25 % mit ^{32}P und 3 % mit Zytostatika vorbehandelt worden.

Tab. 14

	%	Alter (J.)	Krankheitsdauer (J.)
unauffälliges Bild	44,4	55	2
Lungenstauung	34,4	60	4
Lungenfibrose	21,2	59	4

1.9. Blutbild

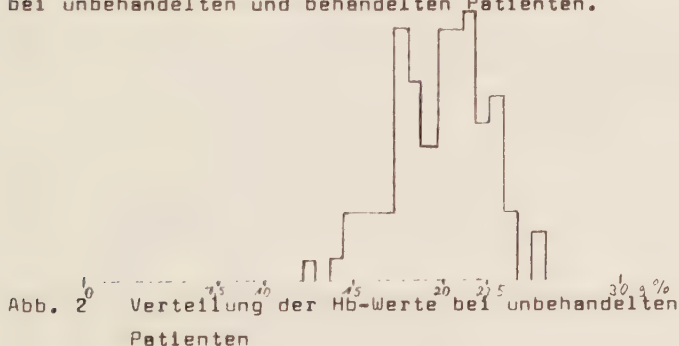
In vielen Fällen ergibt das Blutbild einen ersten Hinweis auf das Vorliegen einer Polycythemia vera. Wie die folgende Aufstellung zeigt, waren der Hämoglobinwert und die Erythrozytenzahl in etwa 75 %, die Leukozyten und die Thrombozyten in etwa der Hälfte der Fälle vermehrt. Das Differential-Blutbild zeigt in ca. 50 % eine Vermehrung der segmentkernigen Granulozyten und in etwa 75 % eine Linkverschiebung. Entsprechend der hohen Zahl an Granulozyten sind die Lymphozyten in 2/3 der Fälle vermindert.

Hämoglobin: (n = 210)

(Normalwerte: ♀ 12 - 16 g/100 ml

♂ 14 - 18 g/100 ml)

Die Skizzen zeigen die Verteilung der Hämoglobin-Werte bei unbehandelten und behandelten Patienten.



Tab. 15 zeigt, daß bei den unbehandelten Patienten der Hb-Wert häufiger vermehrt ist und der durchschnittliche Hb-Wert höher liegt als bei den behandelten Patienten.

Tab. 15

	unbehandelt (n = 119)	behandelt (n = 91)
vermindert	-	1,0 %
normal	18,5 %	36,3 %
vermehrt	81,5 %	62,7 %
Mittelwert	20,1 g/100 ml	19,2 g/100 ml

Hämatokrit-Wert: (n = 148)

(Normalwerte: ♀ 37 - 47 %

♂ 40 - 54 %)

Aus Tab. 16 ersieht man, daß beim Hk-Wert kein nennenswerter Unterschied zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten besteht.

Tab. 16

	unbehandelt (n = 81)	behandelt (n = 67)
normal	2,5 %	2,9 %
vermehrt	33,3 %	36,9 %
stark vermehrt	64,2 %	60,2 %

Erythrozytenzahl: (n = 208)

(Normalwerte: ♀ 4,2 - 5,4 Mio./mm³

♂ 4,6 - 6,2 Mio./mm³)

Die Skizzen zeigen die Verteilung der Erythrozyten bei behandelten und nicht behandelten Patienten.

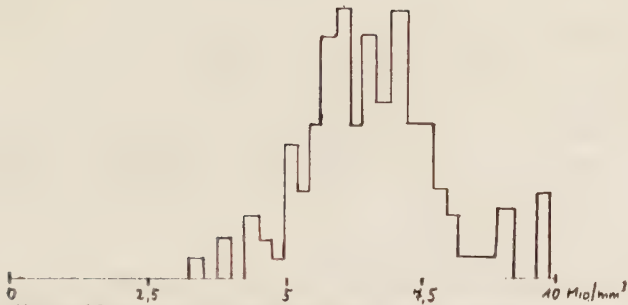


Abb. 4 Verteilung der Erythrozyten bei unbehandelten Patienten

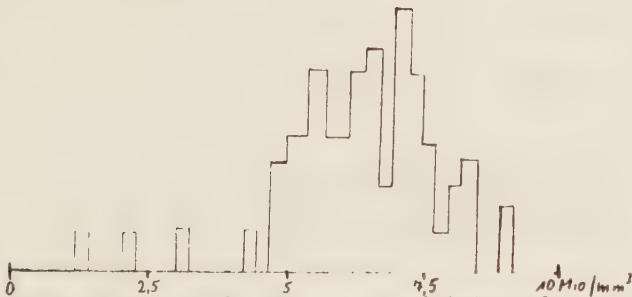


Abb. 5 Verteilung der Erythrozyten bei behandelten Patienten

Aus Tab. 17 ersieht man, daß bei den behandelten Patienten die Erythrozyten seltener vermehrt sind als bei den unbehandelten Patienten.

Tab. 17

	unbehandelt (n = 117)	behandelt (n = 91)
vermindert	0,9 %	3,3 %
normal	24,7 %	29,7 %
vermehrt	74,4 %	67,0 %
Mittelwert	7,1 Mio./mm ³	6,7 Mio./mm ³

HbE: (n = 80)

(Normalwert: 27 - 31 picogramm)

Tab. 18 zeigt, daß bei den behandelten Patienten der HbE-Wert häufiger vermindert ist als bei den unbehandelten Patienten.

Tab. 18

	unbehandelt (n = 45)	behandelt (n = 35)
vermindert	33,3 %	45,7 %
normal	42,3 %	37,1 %
vermehrt	24,4 %	17,2 %
Mittelwert	29,8 pg	26,5 pg

Retikulozyten: (n = 101)

(Normalwert: 5 - 15 ‰/oo)

Tab. 19

	unbehandelt (n = 53)	behandelt (n = 48)
vermindert	3,8 %	14,6 %
normal	67,9 %	45,8 %
vermehrt	28,3 %	39,6 %
Mittelwert	14,9 ‰/oo	14,9 ‰/oo

Leukozytenzahl: (n = 208)

(Normalwert: 5.000 - 10.000/mm³)

Die folgenden Abbildungen zeigen die Verteilung der Leukozyten bei behandelten und nicht behandelten Patienten

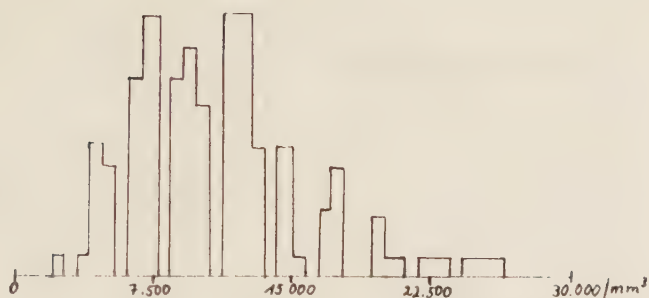


Abb. 6 Verteilung der Leukozyten bei unbehandelten Patienten

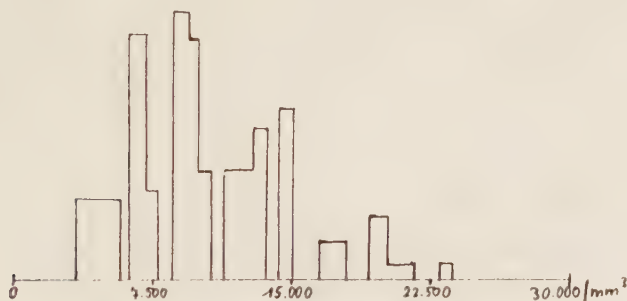


Abb. 7 Verteilung der Leukozyten bei behandelten Patienten

Aus Tab. 20 ersieht man, daß bei annähernd gleichem Mittelwert bei den behandelten Patienten die Leukozyten seltener vermehrt sind.

Tab. 20

	unbehandelt (n = 118)	behandelt (n = 90)
vermindert	1,7 %	4,4 %
normal	44,1 %	52,2 %
vermehrt	54,2 %	43,4 %
Mittelwert	11.400 /mm ³	11.200 /mm ³

Differentialblutbild: (n = 178)

Tab. 21

	Normalwert	Mittelwert			
		unbeh.	(n)	beh.	(n)
Stabk. L. (n = 157)	3 %	7,8 %	92	6,4 %	6
Segmentk. L. (n = 178)	60 - 70 %	69,8 %	101	67,4 %	7
Eosinoph. L. (n = 149)	1 - 5 %	3,4 %	86	2,9 %	6
Basoph. L. (n = 58)	1 %	1,8 %	32	1,0 %	2
Lymphozyten (n = 177)	20 - 30 %	15,0 %	100	19,7 %	7
Monozyten (n = 154)	2 - 6 %	2,2 %	94	2,6 %	6

Unreife Formen

In 11,2 % enthielt das Differentialblutbild jugendliche Leukozyten, in 1,7 % Myelozyten, ebenso in 1,7 % Metamyelozyten und in 0,6 % Blästen.

Basophile Granulozyten

Bei 5 Patienten (2,8 %) wurden im Differentialblutbild basophile Granulozyten gefunden.

Thrombozytenzahl: (n = 199)

(Normalwert: 150.000 - 300.000/mm³)

Die Abb. 8 und 9 zeigen die Verteilung der Thrombozytenzahlen bei behandelten und unbehandelten Patienten.

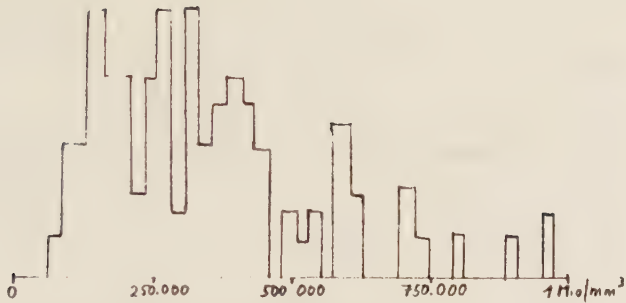


Abb. 8 Verteilung der Thrombozytenzahlen bei un-
behandelten Patienten

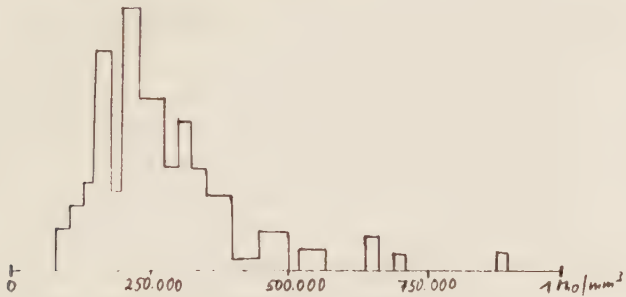


Abb. 9 Verteilung der Thrombozytenzahlen bei be-
handelten Patienten

Tab. 22 zeigt, daß bei den behandelten Patienten die Thrombozyten seltener vermehrt sind und der Mittelwert niedriger liegt als bei den nicht behandelten Patienten.

Tab. 22

	unbehandelt (n = 105)	behandelt (n = 94)
vermindert	16,2 %	8,5 %
normal	32,3 %	52,1 %
vermehrt	51,5 %	39,4 %
Mittelwert	335.500/mm ³	296.000/mm ³

BKS:

In etwa 90 % der Fälle war die BKS mit einem Wert von 0/1 verlangsamt. Bei den 10 % der Patienten mit normaler oder erhöhter BKS konnte weder im Blutbild, noch im klinischen Erscheinungsbild oder in der Histologie ein abweichender Befund erhoben werden.

1.10. Klinisch-chemische Laboruntersuchungen

Veränderungen der Elektrophorese, des Eisens im Serum, der Harnsäure und des Quick-Wertes kamen bei unserem Patientengut besonders häufig vor. Die folgende Aufstellung gibt die prozentuale Häufigkeit der Befunde und die Mittelwerte wieder. Bei zu geringen Datenzahlen wurde auf den Vergleich zwischen behandelten und nicht behandelten Fällen verzichtet.

Gesamteiweiß: (n = 171)

(Normalwert: 6,8 - 8,5 g/100 ml)

Tab. 23

	unbehandelt (n = 96)	behandelt (n = 75)
vermindert	13,5 %	36,0 %
normal	82,3 %	62,7 %
vermehrt	4,2 %	1,3 %
Mittelwert	7,5 g/100 ml	7,1 g/100 ml

Elektrophorese: (n = 169)

Tab. 24

	Normalwert	Mittelwert
Albumin	59 - 67 Rel.-%	57,2 Rel.-%
α_1	1 - 3 Rel.-%	3,9 Rel.-%
α_2	4 - 8 Rel.-%	7,9 Rel.-%
β	5 - 9 Rel.-%	11,8 Rel.-%
γ	12 - 18 Rel.-%	19,1 Rel.-%

SGOT: (n = 129)

(Normalwert: 5 - 20 mU/ml)

normal 93,0 %

vermehrt 7,0 %

unbehandelt

behandelt

Mittelwert 13,1 mU/ml

13,5 mU/ml

SGPT: (n = 124)

(Normalwert: 5 - 25 mU/ml)

normal 94,4 %

vermehrt 5,6 %

unbehandelt

behandelt

Mittelwert 11,9 mU/ml

11,6 mU/ml

LDH: (n = 76)

(Normalwert: 80 - 240 mU/ml)

normal 56,6 %

vermehrt 43,4 %

unbehandelt

behandelt

Mittelwert 262 mU/ml

217 mU/ml

Alkalische Phosphatase: (n = 124)

(Normalwert: bis 190 mU/ml)

normal	85,5 %
vermehrt	14,5 %

	unbehandelt	behandelt
Mittelwert	121 mU/ml	117 mU/ml

Saure Phosphatase: (n = 33)

(Normalwert: bis 13 mU/ml)

normal	87,9 %
vermehrt	12,1 %
Mittelwert	8,8 mU/ml

Kalzium im Serum: (n = 75)

(Normalwert: 3,8 - 5,0 mval/l)

normal	61,3 %
vermindert	4,0 %
vermehrt	34,7 %
Mittelwert	5,4 mval/l

Phosphat im Serum: (n = 18)

(Normalwert: 1,4 - 2,8 mval/l)

normal	38,9 %
vermehrt	61,1 %
Mittelwert	3,4 mval/l

Kreatinin: (n = 117)

(Normalwert: 0,5 - 1,2 mg/100 ml)

normal	65,0 %
vermehrt	35,0 %

	unbehandelt	behandelt
Mittelwert	1,3 mg/100 ml	1,2 mg/100 ml

Bilirubin: (n = 152)

(Normalwert: bis 1 mg/100 ml)

normal 69,1 %

vermehrt 30,9 %

	unbehandelt	behandelt
Mittelwert	1,0 mg/100 ml	1,0 mg/100 ml

Harnsäure: (n = 105)

(Normalwert: 2,0 - 7,0 mg/100 ml)

normal 42,9 %

vermehrt 41,9 %

stark verm. 15,2 % (> 10 mg/100 ml)

Eisen im Serum: (n = 75)

(Normalwert: ♀ 90 - 130 µg/100 ml

♂ 80 - 150 µg/100 ml)

vermindert 56,0 %

normal 36,0 %

vermehrt 8,0 %

	unbehandelt	behandelt
Mittelwert	106 µg/100 ml	73 µg/100 ml

UEBK: (n = 11)

(Normalwert: ♀ 150 - 200 µg/100 ml

♂ 180 - 250 µg/100 ml)

Mittelwert 290,6 µg/100 ml

Blutungszeit: (n = 61)

(Normalwert: 4 - 12 Min.)

normal 90,2 %

erhöht 9,8 %

Gerinnungszeit: (n = 61)

(Normalwert: 3 - 8 Min.)

normal	60,7 %
erhöht	39,3 %

Quick-Wert: (n = 116)

(Normalwert: 70 - 100 %)

normal	47,4 %
< 70 %	52,6 %

Die oben genannten Daten zeigen, daß die klinische Untersuchung, die laborchemischen Parameter und die röntgenologische Untersuchung in einem hohen Prozentsatz Abweichungen von der Norm aufweisen und einen wichtigen Hinweis für die Verdachtsdiagnose einer PV geben. Die Befunde bestätigen die von anderen Autoren angegebenen Daten.

Zusammenfassung

In unserem Krankengut betrug das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der 1. Myelotomie 56,9 Jahre, bei einer durchschnittlichen Beschwerdedauer von 19,6 Monaten. Die klinische Untersuchung zeigt in gut der Hälfte aller Patienten eine Leber- und Milzvergrößerung; Lungenstauung und Lungenfibrose zählen zu den auffälligsten röntgenologischen Befunden. Das typische Blutbild (Vermehrung von Hämoglobin, Hämatokrit, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten) und Differentialblutbild (Vermehrung der stabkernigen und segmentkernigen Leukozyten, Verminderung der Lymphozyten) wird in einem hohen Prozentsatz unserer Patienten vorgefunden. Den auffälligsten Befund in der Elektrophorese stellt die Verminderung des Albumins bei einer Vermehrung der γ -Globuline dar. Die Harnsäure zeigt in über 50 % der Fälle einen erhöhten Wert, das Eisen im Serum ist häufig vermindert, der Quick-Wert in über der Hälfte der Fälle unter 70 %.

Beim Vergleich von behandelten und unbehandelten Patienten zeigt sich, daß bei den unbehandelten Fällen der durchschnittliche Hb-Wert höher liegt als bei den behandelten und daß die Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten häufiger vermehrt sind als bei den behandelten Patienten. HbE, LDH und das Eisen im Serum sind bei den behandelten Patienten niedriger als bei den unbehandelten.

2. Histologische Merkmale

2.1. Morphometrie

Die Diagramme zeigen schematisch die prozentualen Anteile der einzelnen Strukturen in den Präparaten.

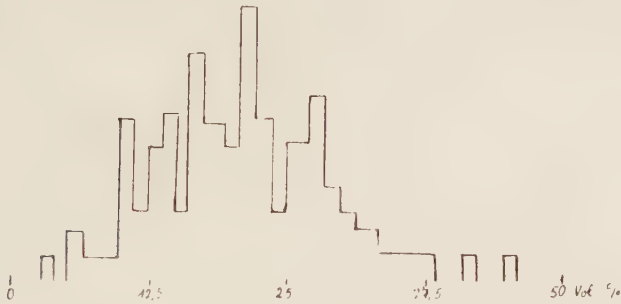


Abb. 10 Prozentuale Anteile des spongiösen Knochens

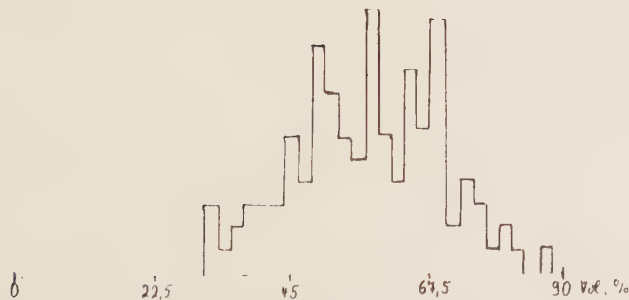
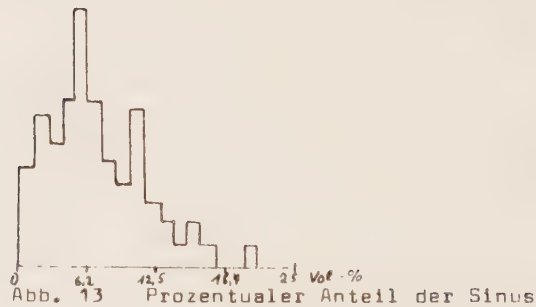


Abb. 11 Prozentuale Anteile der Zellmarks



Tab. 25 gibt die prozentuale Verteilung von Knochen, Zellmark, Fett, Sinus und Osteoid im histologischen Schnittpräparat wieder (n = 187).

Tab. 25

	unbeh. (n = 108)	beh. (n = 79)	Normalw.
Knochen	20,8 Vol.%	21,7 Vol.%	$20,3 \pm 4,8$ Vol.%
Zellmark	59,8 Vol.%	57,4 Vol.%	43,0 Vol.%
Fett	11,3 Vol.%	12,8 Vol.%	$33,7 \pm 11,5$ Vol.%
Osteoid	0,6 Vol.%	0,7 Vol.%	$0,9 \pm 1,1$ Vol.%
Sinus	7,5 Vol.%	7,4 Vol.%	$4,5 \pm 2,1$ Vol.%

Die Vermehrung des Zellmarks hat somit eine entsprechende Reduzierung des Fettmarks zur Folge, der Sinus-Anteil ist erhöht, während Knochen- und Osteoid-Anteil etwa der Norm entsprechen.

Die folgenden Daten wurden auf Grund semiquantitativer Beurteilung der Präparate gewonnen. Dabei wurden die einzelnen Parameter in Stärke und Qualität dem Eindruck nach mit Normalfällen verglichen.

2.2. Knochenumbau

Osteoblastischer Umbau: (n = 210)

	unbehandelt (n = 119)	behandelt (n = 91)
normal	79,2 %	81,4 %
vermehrt	20,8 %	18,6 %

Osteoklastischer Umbau: (n = 210)

normal	88,2 %	90,2 %
vermehrt	11,8 %	9,8 %

Osteozytenzahl: (n = 210)

normal	98,5 %	99,0 %
vermehrt	1,5 %	1,0 %

Spongiosastruktur: (n = 210)

normal	22,7 %	24,2 %
herdförmig rarefiziert	77,3 %	75,8 %

Der osteoblastische und osteoklastische Knochenumbau und die Zahl der Osteozyten liegen in der Mehrzahl der Fälle im Normalbereich, während die Spongiosastruktur überwiegend herdförmig rarefiziert ist.

2.3. Mastzellen, Plasmazellen, Lymphzellinfiltrate

Mastzellmenge: (n = 210)

unbehandelt (n = 119) behandelt (n = 91)

vermindert	4,2 %	2,2 %
normal	65,5 %	76,9 %
vermehrt	27,7 %	15,4 %
stark vermehrt	2,6 %	5,5 %

Verteilung der Mastzellen:

Überwiegend diffus	3,8 %
Überwiegend endostbezogen	0,5 %
Überwiegend gefäßbezogen	31,4 %
gemischte Lagebeziehung	64,3 %

Plasmazellmenge: (n = 210)

unbehandelt (n = 119) behandelt (n = 91)

normal	6,7 %	10,1 %
vermehrt	25,2 %	25,3 %
vermehrt + Russel-Körper- chen	68,1 %	64,6 %

Verteilung der Plasmazellen:

Überwiegend diffus	1,5 %
Überwiegend perikapillär	4,8 %
gemischte Lagebeziehung	93,7 %

Lymphzellinfiltrate:

Lymphzellinfiltrate fanden sich in 37 der 210 Biopsien (17,6 %).

1 herdförmiges Lymphzellinfiltrat	59,5 %
mehrere herdförmige Lymphzellinfiltrate	40,5 %

2.4. Fettverteilung und Siderin im Knochenmark

Verteilung der Fettzellen: (n = 210)

In 5 Biopsien konnten keine Fettzellen gefunden werden.
Die Verteilung in den übrigen 205 Biopsien zeigt sich
wie folgt:

diffus	22,9 %
herdförmig zentral	2,0 %
herdförmig endostal	7,8 %
diffus und herdförmig zentral	4,4 %
diffus und herdförmig endostal	45,8 %
herdförmig zentral und herdförmig endostal	2,0 %
diffus, herdförmig zentral und herdförmig endostal	15,1 %

Siderin-Nachweis: (n = 208)

	unbehandelt (n = 118)	behandelt (n = 90)
vermindert	8,6 %	13,3 %
normal	10,2 %	5,6 %
vermehrt	2,6 %	2,2 %
kein Eisen	78,6 %	78,9 %

Verteilung des Siderins im Retikulum:

In den 44 Fällen, bei denen Siderin nachweisbar war, ver-
teilte es sich wie folgt:

gleichmäßig	86,4 %
herdförmig	13,6 %

2.5. Sinussystem (n = 210)

Menge:

normal	12,9 %
vermehrt	62,9 %
stark vermehrt	24,2 %

Veränderungen am Sinussystem:

normal	1,0 %
Sinus-Ektasie	81,4 %
Sinus-Ektasie und Wandsklerose	17,6 %

2.6. Verhalten der Erythrozytopoiese und der Granulozytopoiese

Menge der Erythrozytopoiese: (n = 210)

	unbehandelt (n = 119)	behandelt (n = 91)
vermindert	0,0 %	1,1 %
normal	5,0 %	4,4 %
vermehrt	50,4 %	48,4 %
stark vermehrt	44,6 %	46,1 %

Reife der Erythrozytopoiese:

normale Ausreifung	17,2 %
verminderte Ausreifung	79,5 %
stark verminderte Ausreifung	3,3 %

Menge der Granulozytopoiese: (n = 210)

	unbehandelt (n = 119)	behandelt (n = 91)
normal	12,6 %	10,7 %
vermehrt	79,0 %	75,8 %
stark vermehrt	8,4 %	13,5 %

Reife der Granulozytopoiese:

normale Ausreifung	1,0 %
verminderte Ausreifung	31,4 %
deutlich verminderte Ausreifung	67,6 %

Verteilung der Granulozytopenese:

diffus	0,5 %
herdförmig	2,9 %
konfluierend	2,4 %
endostal und herdförmig	1,0 %
perivaskulär und herdförmig	50,4 %
endostal, perivaskulär und herdförmig	42,8 %

Menge der eosinophilen Granulozyten:

normal	9,0 %
vermehrt	64,3 %
stark vermehrt	26,7 %

Die Erythrozytopenese war in ca. 95 % der Erstbiopsien vermehrt, außerdem zeigte sich in etwa 80 % der Fälle eine verminderte Ausreifung. Die Granulozytopenese war in etwa 90 % vermehrt und wies eine Linksverschiebung auf (s. Kap. C VII). In der prozentualen Verteilung zeigte sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den bereits therapierten und den nicht therapierten Patienten.

2.7. Verhalten der Megakaryozytopenese

Die Skizze zeigt schematisch die Verteilung der Megakaryozyten-Zahlen aller Patienten.

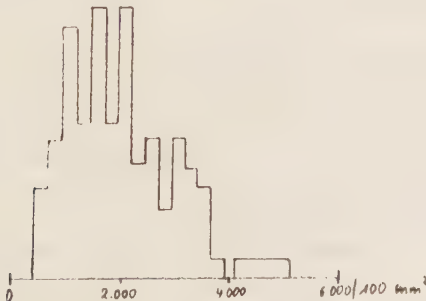


Abb. 14 Verteilung der Megakaryozyten-Zahlen

Durchschnittliche Megakaryozyten-Zahl: (n = 187)

(Normalwert: 700/100 mm²)

unbehandelt	2012,1/100 mm ²
nach Aderlaß-Behandlung	2096,3/100 mm ²
nach myelosuppressiver Behandlung	2104,9/100 mm ²
gesamtes Patientengut	2071,1/100 mm ²

Größe der Megakaryozyten: (n = 210)

unbehandelt (n = 119) behandelt (n = 91)

Überwiegend mittel	6,7 %	8,8 %
Überwiegend klein bis mittel	22,7 %	23,0 %
Überwiegend mittel bis groß	31,1 %	27,5 %
gemischt	39,5 %	40,7 %

Reife der Megakaryozyten:

unbehandelt (n = 119) behandelt (n = 91)

Überwiegend unreif	20,2 %	20,9 %
Überwiegend reif	7,6 %	6,6 %
gemischt	72,2 %	72,5 %

Atypie der Megakaryozyten:

unbehandelt (n = 119) behandelt (n = 91)

keine atypischen Formen	14,6 %	13,2 %
vermehrt atypische Formen	68,6 %	69,2 %
stark vermehrt atypische Formen	16,8 %	17,6 %

Verteilung der Megakaryozyten:

unbehandelt (n = 119) behandelt (n = 91)

diffus	17,3 %	14,1 %
herdförmig	10,4 %	11,2 %
diffus und herdförmig	72,3 %	74,7 %

Sinusbezogenheit der Megakaryozyten:

	unbeh. (n = 119)	beh. (n = 91)
regelrecht	2,5 %	2,1 %
vermehrt sinusbezogen	4,7 %	4,9 %
vermehrt sinusbezogen und im Sinus	14,3 %	19,8 %
vermehrt sinusbezogen und Sinusektasie	78,5 %	73,2 %

Die Zahl der Megakaryozyten lag mit etwa 2000/100 mm² Schnittfläche ca. dreimal so hoch wie bei gesunden Vergleichspersonen. Es fanden sich vermehrt Blasten und unreife Formen, atypische und sehr große Megakaryozyten. Es fällt auf, daß die behandelten Patienten geringfügig höhere Megakaryozyten-Zahlen aufwiesen als die nicht behandelten.

2.8. Verhalten der Fasern

Stärkegrad der Faserbildung:

(n = 210)

	unbeh. (n = 119)	beh. (n = 91)
keine verstärkte Faserbildung	74,8 %	71,4 %
diffuse Retikulumsklerose	21,0 %	26,4 %
diffuse Retikulumsklerose und herdförmige Kollagenfibrose	4,2 %	2,2 %

Sinusbezogene Kollagenfibrose:

	unbeh. (n = 119)	beh. (n = 91)
nein	63,0 %	60,4 %
ja	37,0 %	39,6 %

Gefäßbezogene Kollagenfibrose:

	unbeh. (n = 119)	beh. (n = 91)
nein	35,3 %	40,9 %
ja	64,7 %	59,1 %

Endostbezogene Kollagenfibrose:

	unbeh. (n = 119)	beh. (n = 91)
nein	75,6 %	79,1 %
ja	24,4 %	20,9 %

Megakaryozytenbezogene Kollagenfibrose:

	unbeh. (n = 119)	beh. (n = 91)
nein	75,6 %	70,3 %
ja	24,4 %	29,7 %

In etwa 75 % der Fälle zeigte sich zum Zeitpunkt der 1. Myelotomie noch keine verstärkte diffuse Retikulumsklerose. Herdförmige Kollagenfibrose in Beziehung zu Gefäßen, Sinus, Endost und Megakaryozyten findet sich dagegen in über der Hälfte der Fälle. Es zeigte sich kein deutlicher Unterschied zwischen bereits behandelten und nicht behandelten Patienten.

Zusammenfassung

Ohne nennenswerten Unterschied zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten fand sich in 95 % der Fälle eine Vermehrung der Erythrozytopoiese und in rund 90 % eine Vermehrung der Granulozytopoiese. Beide Zellreihen wiesen eine verminderte Ausreifung auf. Die Menge der eosinophilen Granulozyten war ebenfalls in ca. 90 % vermehrt. Die Megakaryozytopoiese zeigte folgende Besonderheiten: Es fielen zahlreiche Riesenformen und atypische Megakaryozyten auf, außerdem fanden sich gehäuft Blasten und unreife Formen, meist jedoch zusammen mit normal großen und reifen Megakaryozyten. Sie lagen häufiger als bei gesunden Vergleichspersonen an ektatischen Sinus und in Gruppen. Die Megakaryozytenzahl lag bei den behandelten Patienten etwas höher als bei den nicht behandelten.

In etwa 75 % der Fälle zeigte sich zum Zeitpunkt der ersten Myelotomie keine Retikulumsklerose. Dagegen fand sich eine herdförmige Kollagenfibrose vor allem an den Gefäßen (ca. 60 %) in etwa 25 - 30 % auch in Beziehung zu Sinus, Endost und Megakaryozyten.

Bei der Morphometrie der Biopsien wurde sichtbar, daß die Erhöhung des durchschnittlichen Zellmarkanteils auf Kosten einer Reduzierung des Fettmarkanteils stattfindet.

Der Knochenumbau zeigte keine Steigerung, während die Spongiosastruktur in etwa 75 % Veränderungen - überwiegend eine Rarefizierung - aufwies. Die Mastzellen waren in etwa 25 % vermehrt, die Plasmazellen in ca. 90 %. Die meist nur spärlich vorhandenen Fettzellen verteilten sich entweder diffus oder entlang des Endosts. In 10 % der Biopsien war das Eisen vermindert, in ca. 80 % fehlte es vollständig. In 17,6 % fanden sich ein oder mehrere Lymphzellinfiltrate.

3. Gruppeneinteilung nach klinischen und histologischen Parametern und vergleichende Beschreibung dieser Fälle

Es wurden die wesentlichen klinischen und histologischen Parameter berücksichtigt und danach eine Gruppeneinteilung vorgenommen. Für diese Gruppen wurden die durchschnittlichen Werte von Hämoglobin, Leukozyten und Thrombozyten im Blut, von Megakaryozyten, Zellmark- und Fettmark-Anteil im Knochenmark getrennt berechnet und verglichen.

3.1. Gruppeneinteilung nach dem Hämoglobinwert

Tab. 26

Hämoglobinwert (g%)	10 - 16	16 - 20	20 - 30
Leukozyten/mm ³ im Blut	14.000 (n = 17)	12.000 (n = 83)	11.000 (n = 107)
Thrombozyten/mm ³ im Blut	507.000 (n = 16)	331.000 (n = 81)	278.000 (n = 101)
Megakaryozyten/ 100 mm ² im Kno- chenmark	2.179 (n = 14)	1.977 (n = 72)	2.086 (n = 99)
Zellmark (Vol. %)	61 (n = 15)	62 (n = 72)	64 (n = 99)
Fettmark (Vol. %)	15 (n = 15)	14 (n = 72)	12 (n = 99)

Es zeigt sich, daß die Fälle mit höherem Hämoglobinwert im Durchschnitt niedrigere Leukozyten- und vor allem Thrombozytenzahlen, sowie einen geringgradig höheren Gehalt an Zellmark in der Biopsie aufweisen.

3.2. Gruppeneinteilung nach den Leukozytenzahlen

Tab. 27

Leukozyten/mm ³	< 10.000	>10.000
Hämoglobinwert (g %)	20,0 (n = 83)	19,5 (n = 125)
Thrombozyten/mm ³	261.000 (n = 79)	357.000 (n = 118)
Megakaryozyten/ 100 mm ²	1.732 (n = 72)	2.248 (n = 72)
Zellmark (Vol. %)	55 (n = 72)	62 (n = 72)
Fettmark (Vol. %)	16 (n = 72)	11 (n = 72)

Unterscheidet man nach der Leukozytenzahl im Blut (Tab. 27), so fällt auf, daß der Hämoglobinwert kaum einen Unterschied zwischen den beiden Gruppen aufweist, während die durchschnittliche Thrombozytenzahl bei den Fällen mit Leukozytose deutlich höher liegt als bei den Fällen ohne Leukozytose. Auch die Anzahl der Megakaryozyten ist in der zweiten Gruppe vermehrt. Der prozentuale Zellmarkanteil im Knochenmark ist in der zweiten Gruppe größer, der Fettmarkanteil geringer.

3.3. Gruppeneinteilung nach den Thrombozytenzahlen

Tab. 28

Thrombozyten/ mm ³	<100.000	100.000 - 400.000	400.000 - 700.000	>700.000
Hämoglobinwert (g %)	20,6 (n = 17)	19,8 (n = 145)	19,4 (n = 37)	17,3 (n = 11)
Leukozyten/ mm ³	11.000 (n = 16)	11.000 (n = 144)	13.000 (n = 37)	15.000 (n = 11)
Megakaryozyten/ 100 mm ²	2.036 (n = 16)	1.885 (n = 128)	2.592 (n = 34)	2.302 (n = 9)
Zellmark (Vol.-%)	60 (n = 16)	59 (n = 128)	59 (n = 34)	60 (n = 9)
Fettmark (Vol.-%)	12 (n = 16)	13 (n = 128)	13 (n = 34)	15 (n = 9)

Tab. 28 zeigt, daß das Hämoglobin in der Gruppe mit den höchsten Plättchenzahlen am niedrigsten ist, während sich die Leukozytenzahlen parallel zur Plättchenzahl verhalten. Die Zahl der Megakaryozyten im Knochenmark ist in den thrombozythämischen Fällen deutlich höher als in den Fällen mit normalen bis niedrigen Plättchenzahlen im Blut. Der Anteil des Zellmarks ist in allen vier Gruppen fast gleich; der Anteil des Fettmarks ist bei den thrombozythämischen Fällen höher.

3.4. Gruppeneinteilung nach der Milzgröße

Tab. 29

Milzgröße	normal	vergrößert (bis zu drei Querfinger)	stark ver- größert (> 3 Querf.)
Hämoglobin (g %)	19,6 (n = 91)	19,8 (n = 86)	19,9 (n = 17)
Leukozyten/ mm ³	11.000 (n = 90)	12.000 (n = 85)	14.000 (n = 17)
Thrombozyten/ mm ³	309.000 (n = 87)	338.000 (n = 83)	325.000 (n = 16)
Megakaryozyten/ 100 mm ²	1.791 (n = 85)	2.137 (n = 74)	3.077 (n = 13)
Zellmark (Vol.-%)	56 (n = 85)	61 (n = 74)	70 (n = 13)
Fettmark (Vol.-%)	15 (n = 85)	11 (n = 74)	8 (n = 13)

Tab. 29 zeigt, daß die Hämoglobin- und Plättchenwerte nicht mit der Milzvergrößerung korrelieren. Dagegen sind die Durchschnittszahlen der Leukozyten im peripheren Blut und der Megakaryozyten im Knochenmark desto höher, je größer die Milz ist. Dasselbe gilt vom Anteil des Zellmarks.

3.5. Gruppeneinteilung nach der Lebergröße

Tab. 30

Lebergröße	normal	vergrößert (bis hand- breit unter Rippenbogen)	stark ver- größert (> handbreit unter Rippenb.
Hämoglobin (g %)	19,6 (n = 71)	19,9 (n = 113)	18,2 (n = 6)
Leukozyten/ mm ³	11.000 (n = 70)	12.000 (n = 112)	12.000 (n = 6)
Thrombozyten/ mm ³	313.000 (n = 70)	330.000 (n = 106)	312.000 (n = 6)
Megakaryozyten/ 100 mm ²	1.897 (n = 64)	2.117 (n = 98)	1.895 (n = 6)
Zellmark (Vol.-%)	59 (n = 64)	60 (n = 98)	65 (n = 6)
Fettmark (Vol.-%)	13 (n = 64)	12 (n = 98)	12 (n = 6)

Der Vergleich von Patientengruppen mit unterschiedlicher Lebergröße hat nur begrenzte Aussagemöglichkeit, da nur 6 Patienten eine stark vergrößerte Leber aufweisen. Nur der Zellmarkanteil zeigt eine fragliche Beziehung zur Lebergröße.

3.6. Gruppeneinteilung nach der Erythrozytopoiesemenge

Tab. 31

Erythrozyto- poiesemenge	normal	vermehrt	stark ver- mehrt
Hämoglobin (g %)	17,8 (n = 10)	18,8 (n = 104)	20,9 (n = 95)
Leukozyten/ mm ³	12.000 (n = 10)	12.000 (n = 103)	11.000 (n = 94)
Thrombozyten/ mm ³	362.000 (n = 10)	327.000 (n = 100)	302.000 (n = 88)
Megakaryozyten/ 100 mm ²	1.591 (n = 10)	1.894 (n = 89)	2.267 (n = 87)
Zellmark (Vol.-%)	54 (n = 10)	59 (n = 89)	61 (n = 87)
Fettmark (Vol.-%)	20 (n = 10)	15 (n = 89)	10 (n = 87)

Mit der Erythrozytopoiesemenge korrelieren positiv der Hämoglobinwert, die Megakaryozyten und der Zellmarkanteil. Eine negative Korrelation zeigen die Thrombozyten und der Fettmarkanteil.

3.7. Gruppeneinteilung nach der Granulozytopenese

Tab. 32

Granulozyto- poiesemenge	normal	vermehrt	stark ver- mehrt
Hämoglobin (g %)	19,5 (n = 22)	19,7 (n = 165)	19,5 (n = 23)
Leukozyten/ mm ³	8.200 (n = 21)	11.000 (n = 164)	17.000 (n = 23)
Thrombozyten/ mm ³	313.000 (n = 21)	320.000 (n = 155)	305.000 (n = 23)
Megakaryozyten/ 100 mm ²	1.708 (n = 18)	2.050 (n = 146)	2.309 (n = 23)
Zellmark (Vol.-%)	50 (n = 19)	58 (n = 146)	71 (n = 23)
Fettmark (Vol.-%)	22 (n = 18)	12 (n = 146)	2 (n = 23)

Mit der Menge der Granulozytopenese im Knochenmark korrelieren positiv die Leukozytenzahlen, die Megakaryozytenzahl und der Zellmarkanteil. Der Fettmarkanteil zeigt eine negative Korrelation.

3.8. Gruppeneinteilung nach der Zahl der Megakaryozyten

Tab. 33

Megakaryozyten/ 100 mm ²	< 1.000	> 1.000
Hämoglobin (g %)	20 (n = 21)	20 (n = 166)
Leukozyten/mm ³	9.000 (n = 21)	12.000 (n = 165)
Thrombozyten/mm ³	166.000 (n = 20)	335.000 (n = 157)
Zellmark (Vol. %)	53 (n = 21)	60 (n = 166)
Fettmark (Vol. %)	18 (n = 21)	12 (n = 166)

Mit der Zahl der Megakaryozyten korrelieren die Zahl der Leukozyten und der Thrombozyten im peripheren Blut, sowie der Zellmarkanteil im histologischen Präparat. Der Fettmarkanteil im Knochenmark zeigt eine negative Korrelation.

3.9. Gruppeneinteilung nach dem prozentualen Fettmark-Anteil

Tab. 34

Fettmark-Anteil (Vol.-%)	< 12	> 12
Hämoglobin (g %)	20,0 (n = 90)	19,3 (n = 83)
Leukozyten/mm ³	12.000 (n = 89)	10.000 (n = 83)
Thrombozyten/mm ³	305.000 (n = 83)	322.000 (n = 80)
Megakaryozyten/100 mm ²	2.339 (n = 90)	1.618 (n = 83)
Zellmark (Vol.-%)	65 (n = 90)	51 (n = 83)

Eine negative Korrelation zur Menge des Fettgewebes im Knochenmark zeigen die Megakaryozyten im Knochenmark und der Zellmarkanteil.

3.10. Gruppeneinteilung nach der Faserstärke

Tab. 35

Faserstärke	keine Vermehrung	diffuse Retikulumsklerose	diffuse Retikulumskler. und herdf. Kollagenfibrose
Hämoglobin (g %)	19,7 (n = 154)	19,6 (n = 49)	19,3 (n = 7)
Leukozyten/ mm ³	11.000 (n = 153)	12.000 (n = 48)	15.000 (n = 7)
Thrombozyten/ mm ³	327.000 (n = 146)	288.000 (n = 47)	320.000 (n = 6)
Megakaryozyten/ 100 mm ²	2.061 (n = 136)	1.986 (n = 44)	2.147 (n = 7)
Zellmark (Vol.%)	58 (n = 136)	63 (n = 44)	68 (n = 7)
Fettmark (Vol.%)	14 (n = 136)	10 (n = 44)	6 (n = 7)

Mit der Faserstärke im Knochenmark korrelieren der Zellmark-Anteil im histologischen Präparat und die Zahl der Leukozyten im peripheren Blut.

4. Klassifizierung nach dem histologischen Erscheinungsbild

Nach dem histologischen Bild im Knochenmark wurden 5 Erscheinungsformen einer Polycythämia vera unterschieden:

1. Frühform (n = 24) mit noch nicht voll ausgeprägtem Erscheinungsbild
2. Typisches Bild (n = 115) mit vorwiegender Vermehrung der Erythrozytopoiese
3. Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozytopoiese (n = 45)
4. Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozytopoiese (n = 8)
5. Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozytopoiese und Granulozytopoiese (n = 18)

Die Abb. 15 - 19 geben schematisch die wesentlichsten Strukturen im histologischen Bild dieser fünf Erscheinungsformen einer Polycythämia vera wieder.

Nach dieser Klassifizierung wurden alle klinischen und histologischen Daten nochmals geordnet und die durchschnittlichen Werte bzw. die prozentualen Häufigkeiten innerhalb dieser Gruppen zum Vergleich berechnet.

Abb. 15

Frühform einer Polycythämia vera



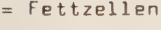
-  = Granulozyto-
poiese
-  = Erythrozyto-
poiese
-  = Knochen
-  = Fettzellen
-  = Megakaryo-
zyten
-  = Sinus

Abb. 16

Typisches Bild einer Polycythämia vera

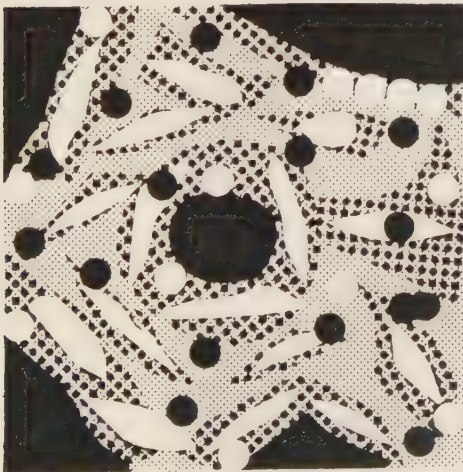


Abb. 17

Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten

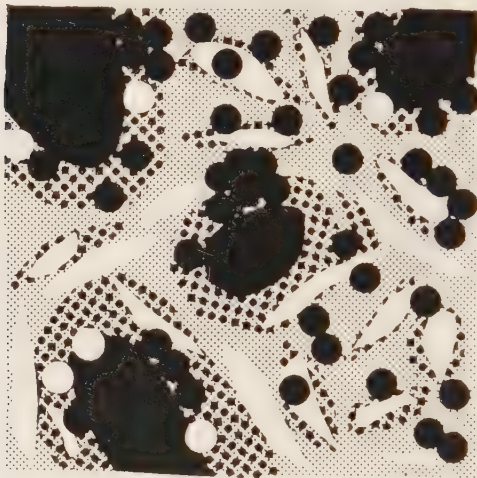


Abb. 18

Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozyten



Abb. 19

Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten
und Granulozyten

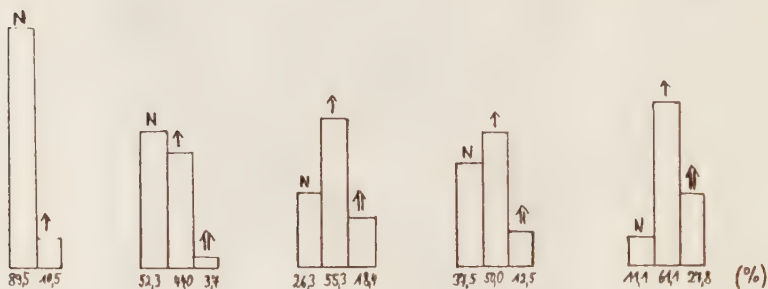


4.1. Vergleich klinischer Daten

4.1.1. Milzgröße

Abb. 20

Frühform	Typ. Form	Überw. der Megakaryoz.	Überw. der Granuloz.	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz.
(n = 19)	(n = 109)	(n = 38)	(n = 8)	(n = 18)



N = Normalgröße

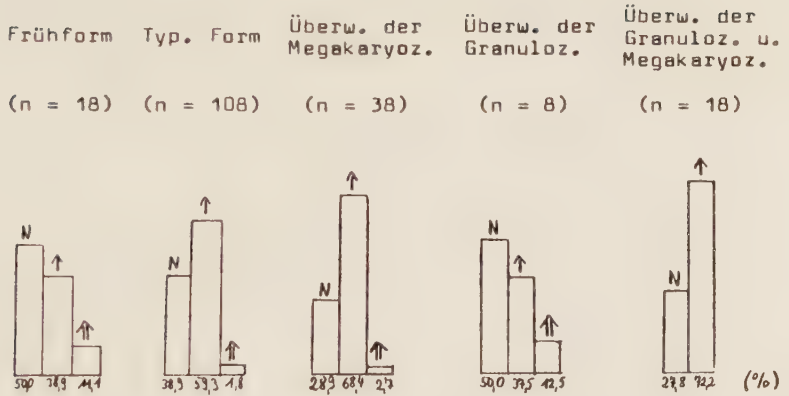
↑ = vergrößert

↑↑ = stark vergrößert

Wie die obenstehenden Graphiken zeigen, ist die Milz im histologischen Frühstadium der Polycythämia vera meist normal groß. Am häufigsten findet sich eine Milzvergrößerung, wenn die Strukturveränderungen vom klassischen Typ der Polycythämia vera abweichen, insbesondere, wenn die Megakaryozyten und die Granulozyten gemeinsam überwiegen.

4.1.2. Lebergröße

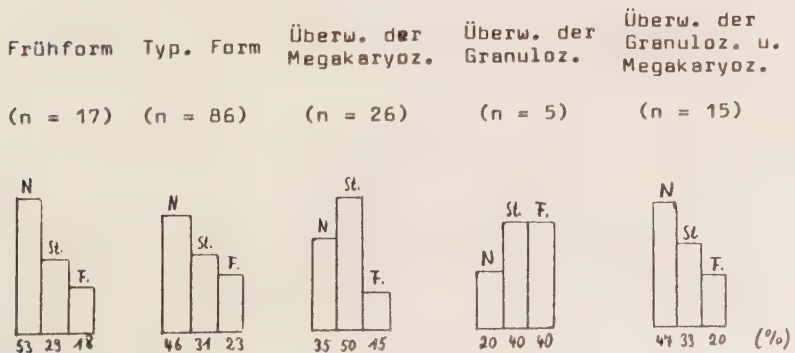
Abb. 21



Die Lebergröße zeigt keine konstante Beziehung zum Strukturbild des Markparenchyms bei der Polycythämia vera.

4.1.3. Röntgenbefunde der Lunge

Abb. 22



Die Frühform der Polycythämia vera weist am häufigsten ein unauffälliges Röntgenbild der Lunge auf. Eine Lungenstauung findet sich vor allem bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten, eine Lungenfibrose beim Überwiegen der Granulozyten.

4.1.4. Blutbild und Differentialblutbild

Tab. 36 gibt die durchschnittlichen Blutbildwerte innerhalb der 5 oben beschriebenen Untergruppen der Polycythämia vera wieder. Dabei zeigt sich, daß die Hämoglobin- und Erythrozyten-Werte bei der typischen Form erwartungsgemäß am höchsten liegen. Die Frühform weist den höchsten HbE-Wert auf. Beim Überwiegen der Granulozyten sind das HbE und die Retikulozytenzahl am niedrigsten, der Leukozytenwert am höchsten. Die Thrombozyten sind bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten am stärksten vermehrt.

Tab. 37 zeigt, daß die Frühformen ein normales Differentialblutbild aufweisen und auch die typische Polycythämia vera ein nur geringgradig linksverschobenes Differentialblutbild zeigt. Beim Überwiegen der Granulozyten finden sich erwartungsgemäß die meisten segmentkernigen Leukozyten und die geringste Anzahl an Lymphozyten. Das Differentialblutbild beim Überwiegen der Megakaryozyten und beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten gleicht etwa dem der typischen Form.

4.1.5. Blutdruck und Laborwerte

Tab. 38 zeigt, daß das Verhalten des Blutdrucks zwischen den fünf verschiedenen Gruppen der Polycythämia vera keine signifikanten Unterschiede zeigt.

Tab. 36

Blutbild	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 115)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
Hämoglobin (g %)	19,1	20,1	19,6	17,9	18,8
Erythrozyten (Mio./mm ³)	6,1	7,1	7,0	6,8	6,3
HbE (pg)	31	27	28	25	28
Retikulozyten (%/oo)	14	16	13	11	16
Leukozyten/ mm ³	9.000	10.000	13.000	19.000	17.000
Thrombozyten/ mm ³	264.000	295.000	396.000	357.000	343.000

Tab. 37

Different.-BB	Frühform (n = 19)	Typische Form (n = 98)	Überw. der Megakaryoz. (n = 39)	Überw. der Granuloz. (n = 5)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 17)
Stabk. L.	3	7	7	4	8
Segmentk. L.	67	70	73	81	71
Eosinoph. L.	2	2	2	3	3
Basoph. L.	1	1	1	2	1
Lymphozyten	24	17	14	9	14
Monozyten	3	3	3	1	3

Tab. 38

Blutdruck	Frühform (n = 16)	Typische Form (n = 94)	Überw. der Megakaryoz. (n = 29)	Überw. der Granuloz. (n = 5)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 16)
normal	50 %	40 %	62 %	40 %	50,0 %
erhöht	44 %	50 %	28 %	40 %	37,5 %
stark erhöht	6 %	10 %	10 %	20 %	12,5 %

Tab. 39

ALP	Frühform (n = 4)	Typische Form (n = 29)	Überw. der Megakaryoz. (n = 12)	Überw. der Granuloz.	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz.
vermindert	50 %	17 %	-	keine Befunde	
normal	25 %	17 %	33 %		
vermehrt	25 %	66 %	67 %		

Tab 40

Hämatokrit	Frühform (n = 14)	Typische Form (n = 83)	Überw. der Megakaryoz. (n = 32)	Überw. der Granuloz. (n = 6)	Über. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 11)
normal	-	5 %	-	-	-
erhöht	43 %	27 %	44 %	50 %	55 %
stark erh.	57 %	68 %	56 %	50 %	45 %

Tab. 41

Harnsäure	Frühform (n = 11)	Typische Form (n = 60)	Überw. der Megakaryoz. (n = 22)	Überw. der Granuloz. (n = 0)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 13)
normal	64 %	42 %	32 %	keine Angaben	46 %
erhöht	27 %	45 %	45 %		31 %
stark erh.	9 %	13 %	23 %		23 %

Tab. 42

Laborwerte	Frühform (n = 14)	Typische Form (n = 83)	Überw. der Megakaryoz. (n = 26)	Überw. der Granuloz. (n = 6)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 12)
Ca (mval/l)	5,1	5,4	5,9	6,0	4,8
Kreat. (mg %)	1,2	1,3	1,1	1,5	1,2
Bilir. (mg %)	1,3	1,0	0,9	0,6	0,9
Alk. Phosph. (mU/ml)	98	108	139	126	158
GOT (mU/ml)	18	13	14	11	12
GPT (mU/ml)	21	11	12	8	14
LDH (mU/ml)	183	224	295	249	332
Fe (µg %)	118	94	76	84	93

Tab. 43

Quick	Frühform (n = 16)	Typische Form (n = 66)	Überw. der Megakaryoz. (n = 22)	Überw. der Granuloz. (n = 5)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 8)
normal	44 %	55 %	36 %	60 %	25 %
vermindert	56 %	45 %	64 %	40 %	75 %

Tab. 44

Elektrophor.	Frühform (n = 17)	Typische Form (n = 96)	Überw. der Megakaryoz. (n = 34)	Überw. der Granuloz. (n = 7)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 14)
Gesamteiweiß (g %)	7,6	7,3	7,4	6,8	7,6
Albumin (%)	54	57	58	57	59
α_1 (%)	4	4	4	3	3
α_2 (%)	9	8	8	9	6
β (%)	13	12	11	11	11
γ (%)	20	19	19	20	21

Die ALP war - wie Tab. 39 zeigt - bei den Frühformen nur in 25 % der Fälle erhöht und in 50 % sogar erniedrigt, bei der typischen Form und beim Überwiegen der Megakaryozyten dagegen in etwa 2/3 der Fälle erhöht.

Der Hämatokrit war bei der typischen Polycythämia vera am häufigsten stark erhöht, gefolgt von den Frühformen und der Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten (s. Tab. 40).

Der Harnsäure-Wert liegt bei den Frühformen am häufigsten im Normbereich (2/3 der Fälle); er ist bei den Fällen mit Überwiegen der Megakaryozyten und beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten am häufigsten stark erhöht (s. Tab. 41).

Wie Tab. 42 zeigt, weist der Ca-Wert bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozyten mit 6,0 mval/l den höchsten Wert auf und bei den Formen mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten mit 4,8 mval/l den niedrigsten Wert. Entsprechend ist der histologische Knochenanteil bei den Formen mit Überwiegen der Granulozyten erhöht und bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten vermindert (s. Abb. 18 und 19, S. 68/69).

Der Kreatininwert liegt bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozyten am höchsten, während der Bilirubin-Wert bei der Frühform im Durchschnitt geringfügig erhöht ist. Die Alkalische Phosphatase, GOT und GPT liegen bei allen 5 Formen im Normbereich, während die LDH beim Überwiegen der Granulozyten, beim Überwiegen der Megakaryozyten und beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten erhöht ist. Der höchste Fe-Wert im Serum findet sich erwartungsgemäß bei der Frühform (118 μ g %).

Die Alkalische Phosphatase im Serum, die Saure Phosphatase und die UEBK konnten nicht ausgewertet werden, da nur in seltenen Fällen Angaben auffindbar waren.

Der Quick-Wert ist bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten und beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten besonders häufig vermindert, während er beim Überwiegen der Granulozyten und bei der typischen Form noch in mehr als der Hälfte der Fälle im Normbereich liegt (s. Tab. 43).

Die Daten über Blutungszeit und Gerinnungszeit konnten nicht ausgewertet werden, da nur in seltenen Fällen eine Angabe auffindbar war.

Das Gesamteiweiß liegt bei allen Formen der Polycythämia vera im Normbereich, wobei die Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozyten den niedrigsten Durchschnittswert aufweist. In der Elektrophorese fällt bei allen Formen der geringfügig erniedrigte Albumin-Anteil auf, während der Anteil der anderen Fraktionen im oberen Normbereich bzw. etwas über der Norm liegt (s. Tab. 44).

4.2. Vergleich histologischer Daten

4.2.1. Morphometrie

Bei der Morphometrie der histologischen Präparate zeigt sich (s. Tab. 45), daß der prozentuale Knochenanteil beim Überwiegen der Granulozyten am höchsten und beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten am niedrigsten ist (s. Kap. 4.1.5. S. 77). Der Anteil an Zellmark liegt bei der Form mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten am höchsten, gefolgt von der Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozyten und mit Überwiegen der Megakaryozyten, während die Frühform erwartungsgemäß im Vergleich den niedrigsten Wert aufweist.

Tab. 45

Morphometrie	Frühform (n = 23)	Typische Form (n = 95)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 16)
Knochen (Vol. %)	21,5	21,2	21,6	23,0	17,8
Zellmark (Vol. %)	44,9	58,0	63,5	65,8	70,0
Fettmark (Vol. %)	26,9	12,8	6,8	4,9	3,4
Sinus (Vol. %)	6,3	7,4	7,5	5,6	8,0

Tab. 46

Sinustmenge (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 115)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
normal	25,0	10,4	11,1	25,0	11,1
vermehrt	62,5	60,0	62,2	75,0	77,8
stark verm.	12,5	29,6	26,7	-	11,1

Tab. 47

Sinus- Veränderun- gen (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 115)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
keine	4,2	0,9	-	-	-
Ektasie	83,3	87,8	75,6	62,5	61,1
Ektasie u. Wandsklerose	12,5	11,3	24,4	37,5	38,9

Tab. 48

Mastzell- menge (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 115)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
vermindert	-	1,7	6,7	-	11,1
normal	66,7	64,3	77,7	87,5	83,3
vermehrte	33,3	27,0	15,6	12,5	5,6
stark verm.	-	7,0	-	-	-

Tab. 49

Siderin (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 115)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
kein	29,2	86,9	88,9	87,5	66,6
vermindert	33,3	6,1	11,1	-	11,1
normal	25,0	6,1	-	12,5	16,7
vermehrte	12,5	0,9	-	-	5,6

Tab. 50

Menge der Erythrozytopenie (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 11)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
vermindert	-	-	-	12,5	-
normal	17	-	-	12,5	28
vermehrt	83	43	44	75,0	72
stark vermehrt	-	57	56	-	-

Tab. 51

Reife der Erythrozytopenie (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 11)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
stark unreif	-	5	-	-	-
unreif	83	82	82	62,5	67
normal ausreifend	17	13	18	37,5	33

Tab. 52

Menge der Granulozytopenie (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 115)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
normal	38	11	2	-	-
vermehrt	62	86	89	37,5	44
stark vermehrt	-	3	9	62,5	56

Tab. 53

Reife der Granulozytopenie (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 115)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
stark unreif	63	66	65	100	78
unreif	33	34	33	-	22
normal ausreifend	4	-	2	-	-

Tab. 54

Zahl der eosinophilen Granuloz. (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 115)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
normal	21	8	4	12,5	11
vermehrt	71	66	65	50,0	50
stark vermehrt	8	26	31	37,5	39

Tab. 55

Atypie der Megakaryozyten (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 115)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
keine atypischen Megakaryozyten	29	16	4	25,0	-
vermehrt atyp. Megakaryozyten	67	70	78	37,5	61
stark vermehrt atyp. Megakaryoz.	4	14	18	37,5	39

Tab. 56

Faserstärke (%)	Frühform (n = 24)	Typische Form (n = 115)	Überw. der Megakaryoz. (n = 45)	Überw. der Granuloz. (n = 8)	Überw. der Granuloz. u. Megakaryoz. (n = 18)
keine Faser- vermehrung	100	74	69	37,5	61
diffuse Retikulin- fibrose	-	25	27	50,0	22
diffuse Reti- kulinfibrose u. herdf. Kollagen- fibrose	-	1	4	12,5	17

Umgekehrt proportional zum Zellmark-Anteil verhält sich der Fettanteil im Knochenmarkspräparat. Der prozentuale Anteil der Sinus liegt beim Überwiegen der Granulozyten am niedrigsten, beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten am höchsten.

4.2.2. Verhalten der Sinus im histologischen Präparat (semiquantitative Beurteilung)

Die Anzahl der Sinus im Knochenmark entspricht bei den Frühformen und beim Überwiegen der Granulozyten in 1/4 der Fälle der Norm, während sie bei der typischen Polycythämia vera und beim Überwiegen der Megakaryozyten am häufigsten stark vermehrt ist. Dieser Befund steht auch in Einklang mit den morphometrischen Ergebnissen bei diesen 4 Untergruppen der Polycythämia vera. Die Diskrepanz zwischen der Menge der Sinusquerschnitte und dem Sinusvolumen zeigt das mit der Sinusanzahl nicht kongruente Verhalten der Sinusektasie (Tab. 46).

Tab. 47 zeigt, daß nur in 2 Präparaten keine ektatischen Sinus auffindbar waren. Am häufigsten wurde eine Sinusektasie ohne Wandsklerose bei der typischen Form und bei der Frühform gefunden, am seltensten bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten. Auffallend ist, daß bei der typischen Form der Anteil der Sinus mit Wandsklerose deutlich geringer ist als beim Überwiegen der Granulozyten und beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten, eine Mittelstellung nimmt die Form mit Überwiegen der Megakaryozyten ein.

4.2.3. Plasmazellen, Mastzellen und Lymphzellinfiltrate

Die semiquantitative Beurteilung der Plasmazellen ergibt, daß keine Unterschiede in der Menge der Plasmazellen zwischen den 5 Gruppen der Polycythämia vera bestehen. Auch bei der Verteilung der Plasmazellen zeigt sich kein Unterschied zwischen diesen Gruppen. Sie liegen jeweils in über 80 % der Fälle diffus und perikapillär.

Wie Tab. 48 zeigt, lassen sich bei der semiquantitativen Beurteilung der Mastzellen Unterschiede zwischen den 5 Gruppen der Polycythämia vera erkennen. Bei den Formen mit Überwiegen der Megakaryozyten, mit Überwiegen der Granulozyten und mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten findet sich häufiger eine normale (zum Teil sogar verminderte) Menge an Mastzellen als bei der typischen Form und den Frühformen. Dagegen zeigt sich bei der typischen Form und bei der Frühform am häufigsten eine Mastzellvermehrung (bei der typischen Form in 7 % sogar eine starke Vermehrung), während eine Mastzellvermehrung beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten am seltensten zu finden ist.

Die Verteilung der Mastzellen ist in allen Gruppen etwa gleich, nämlich bevorzugt diffus, gefäß- und endostbezogen.

Lymphzellinfiltrate finden sich am häufigsten beim Überwiegen der Granulozyten (25 %), beim Überwiegen der Megakaryozyten (24,4 %) und beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten (22,2 %). Wesentlich seltener treten Lymphzellinfiltrate bei der typischen Form (9,5 %) und bei der Frühform (4,2 %) auf.

4.2.4. Siderin und Fettzellen

Wie Tab. 49 zeigt, ist bei allen Formen der Polycythämia vera - die Frühform ausgenommen - in der Überwiegenden Zahl der Fälle kein oder ein verminderter Sideringehalt im Knochenmark auffindbar. Nur bei den Frühformen kommen noch häufiger Präparate mit normalem Sideringehalt im Retikulum vor.

Die geringen Eisenmengen wurden vor allem in diffuser Anordnung im Knochenmarkeretikulum gefunden. Bei der Frühform und den mit Eisen behandelten Patienten (im untersuchten Krankengut nur bei der typischen Form) konnte es in seltenen Fällen auch herdförmig eingelagert gefunden werden.

Bei der Verteilung der Fettzellen im histologischen Präparat findet sich kein nennenswerter Unterschied zwischen den 5 Gruppen der Polycythämia vera.

4.2.5. Verhalten der Erythrozytopenese

Tab. 50 gibt die deutlichen Unterschiede der Erythrozytopenesemenge bei der semiquantitativen Beurteilung der Knochenmarkspräparate wieder. Bei der typischen Polycythämia vera ist die Erythrozytopenese immer vermehrt, in 57 % der Fälle sogar stark vermehrt, während bei der Frühform 17 % noch eine normale Erythrozytopenesemenge zeigen und keine Fälle mit starker Vermehrung zu finden sind. Die Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten gleicht im Hinblick auf die Erythrozytopenesemenge der typischen Form, während sich die Formen mit Überwiegen der Granulozyten und mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten deutlich davon abheben. Beim Überwiegen der Granulozyten finden sich sogar Präparate mit verminderter Erythrozytopenese, in 3/4 der Fälle ist sie jedoch auch bei dieser Form vermehrt.

Die Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten zeigt ein ähnliches Bild.

Tab. 51 läßt erkennen, daß nur bei der typischen Form eine stark unreife Erythrozytopoiese zu finden ist. Im übrigen fällt immer der deutliche Unterschied von den Formen mit Überwiegen der Granulozyten und mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten zu den anderen drei Formen der PV auf.

4.2.6. Verhalten der Granulozytopoiese

Die Granulozytopoiese ist definitionsgemäß bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozyten und mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten am stärksten vertreten, eine Mittelstellung nimmt die Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten und die typische Form ein. Am geringsten vermehrt ist die Granulozytopoiese bei der Frühform (s. Tab. 52).

Bei der Beurteilung der Reife der Granulozytopoiese sieht man, daß sich beim Überwiegen der Granulozyten in 100 % eine stark unreife Granulozytopoiese findet, gefolgt von der PV mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten. Bei der typischen Form, beim Überwiegen der Megakaryozyten und bei der Frühform reift die Granulozytopoiese deutlich besser aus (s. Tab. 53).

Die Vorstufen der Granulozytopoiese liegen bei der typischen Form, beim Überwiegen der Megakaryozyten und beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten in 50 - 60 % perivaskulär und herdförmig, in rund 45 % auch noch endostal. Beim Überwiegen der Granulozyten dagegen liegen sie in fast 90 % perivaskulär, herdförmig und endostal, d. h. die Granulozyten und ihre Vorstufen beherrschen das histologische Bild.

Tab. 54 gibt die Menge der eosinophilen Granulozyten wieder. Man sieht, daß die Frühform mit 21 % noch am häufigsten eine normale Menge aufweist und vor allem beim Überwiegen der Granulozyten und beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten eine starke Vermehrung der eosinophilen Granulozyten auftritt, gefolgt von der Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten und der typischen Form.

4.2.7. Verhalten der Megakaryozytopenese

Es finden sich folgende durchschnittliche Megakaryozytenzahlen/100 mm² Präparatfläche:

Überwiegen der Megakaryozyten	3.332
Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten	2.375
Typische Form	1.675
Überwiegen der Granulozyten	1.416
Frühform	1.251

Atypische Formen treten bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten, mit Überwiegen der Megakaryozyten und mit Überwiegen der Granulozyten am häufigsten auf, bei der Frühform am seltensten (s. Tab. 55). Im Hinblick auf Größe, Reife, Verteilung und Sinusbezogenheit der Megakaryozyten kann kein deutlicher Unterschied zwischen den 5 Formen der Polycythämia vera festgestellt werden.

4.2.8. Verhalten der Fasern

Tab. 56 zeigt, daß vor allem beim Überwiegen der Granulozyten eine Faservermehrung anzutreffen ist, häufiger auch beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten. Bei der Frühform findet sich in 100 % keine Faservermehrung,

die typische Form und die PV mit Überwiegen der Megakaryozyten lassen eine gewisse Tendenz zur diffusen Retikulumsklerose erkennen.

Bei der Verteilung der Fasern fällt auf, daß beim Überwiegen der Granulozyten und beim Überwiegen der Megakaryozyten und Granulozyten die Fasern häufiger als bei den drei übrigen Gruppen in der Nähe von Sinus, Gefäßen, Endost und Megakaryozyten liegen.

Zusammenfassung

Auf Grund der Beckenkammbiopsie können 5 verschiedene Strukturbilder der PV unterschieden werden, die in einigen klinischen und histologischen Parametern deutliche Unterschiede zeigen.

Die Frühform weist klinisch meist eine normal große Milz auf, der Fe-Wert im Serum ist höher als bei den übrigen Formen der PV und der durchschnittliche Wert der Leukozyten und Thrombozyten im Blut ist am niedrigsten. In der Histologie findet sich der relativ höchste prozentuale Fettanteil und der geringste Zellmarkanteil. Man sieht noch mehr Siderin im Retikulum als bei den anderen Formen und wie bei der typischen Form finden sich relativ viele Mastzellen. Die Erythrozytopoiese ist meist vermehrt, jedoch nicht so stark wie bei der typischen Form und wie beim Überwiegen der Megakaryozyten, auch die Granulozytopoiese und die Megakaryozytopoiese sind in geringerem Ausmaß vermehrt. Das Retikulinfasernetz ist noch nicht verdichtet.

Bei der typischen Form liegen die durchschnittlichen Hämoglobin- und Hämatokritwerte am höchsten, die Leukozyten und Thrombozyten im oberen Normbereich. Die Erythrozytopoiese ist stark vermehrt, die Granulozytopoiese und die Megakaryozytopoiese sind ebenfalls vermehrt, aber in

geringerem Ausmaß. Es fällt - wie bei der Frühform - auf, daß eine stärkere Mastzellvermehrung als bei den übrigen drei Formen vorliegt. In rund 75 % der Fälle zeigt sich noch keine Faservermehrung.

Bei der PV mit Überwiegen der Megakaryozytopoiese fällt röntgenologisch in etwa 50 % eine Lungenstauung auf, seltener eine Lungenfibrose. Die Thrombozyten im Blut erreichen bei dieser Form ihren höchsten Wert. In der Histologie sieht man in etwa 25 % Lymphzellinfiltrate. Die Megakaryozyten prägen das histologische Bild, die Erythrozytopoiese ist mittelgradig bis stark vermehrt, auch die Granulozytopoiese ist vermehrt, jedoch in geringerer Ausprägung. Die Faservermehrung entspricht etwa der bei der typischen Form.

Die PV mit Überwiegen der Granulozytopoiese zeigt röntgenologisch in 40 % eine Lungenstauung und ebenfalls in 40 % eine Lungenfibrose. Der Hämoglobinwert im Blutbild liegt am niedrigsten, die Leukozyten weisen den höchsten Wert auf. Im Differentialblutbild finden sich bei dieser Form die meisten segmentkernigen Leukozyten und der geringste Anteil an Lymphozyten. In der Morphometrie fällt der hohe prozentuale Knochen-Anteil auf, bei der semiquantitativen Beurteilung der hohe Anteil von Sinus mit Wandsklerose. Wie bei der PV mit Überwiegen der Megakaryozytopoiese finden sich in etwa 25 % Lymphzellinfiltrate. Die Granulozytopoiese ist meist stark vermehrt und deutlich unreif. Die Erythrozytopoiese und die Megakaryozytopoiese sind in geringerem Ausmaß vermehrt. Bei dieser Form der PV findet sich am häufigsten eine diffuse Retikulumsklerose.

Die PV mit Überwiegen der Megakaryozytopoiese und Granulozytopoiese weist klinisch am häufigsten eine vergrößerte Milz auf. Der Ca-Wert im Serum liegt deutlich

niedriger als bei den anderen Formen. Dieser Befund steht in Einklang mit dem niedrigen Knochen-Anteil in der Morphometrie. Der prozentuale Zellmarkanteil ist am höchsten, der Fettanteil am niedrigsten. Wie bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozyten finden sich in ca. 40 % Sinus mit Wandsklerose und in ca. 25 % Lymphzellinfiltrate. Die Granulozytopoiese ist mittelgradig bis stark vermehrt und die Megakaryozytopoiese deutlicher vermehrt als bei der Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozyten, jedoch nicht so stark wie in der Gruppe mit Überwiegen der Megakaryozyten. Die Erythrozytopoiese tritt - obwohl sie noch vermehrt ist - gegenüber der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese in den Hintergrund. Es findet sich häufiger als bei den anderen Formen eine herdförmige Kollagenfibrose.

II. Verlaufsbeobachtungen

1. Übersicht über die Fälle mit Verlaufsbiopsien, geordnet nach der Anzahl der Biopsien, unter Angabe der Therapie und Beobachtungsdauer

Die Knochenmarksbiopsien wurden nach dem histologischen Erscheinungsbild klassifiziert (s. Kap. 4.1.). Um die Verläufe Übersichtlicher darzustellen, werden folgende Abkürzungen verwendet:

F	=	Frühform
T	=	Typisches Bild
Meg	=	Überwiegen der Megakaryozytopoiese
Gran	=	Überwiegen der Granulozytopoiese
Mix	=	Überwiegen der Megakaryozytopoiese und der Granulozytopoiese
MA	=	Merkatrophie
CLL	=	Chronisch lymphatische Leukämie
A	=	Aderlaßtherapie
P	=	³² P-Therapie
Z	=	Mylerantherapie

In den Abschnitten 1.1. - 1.6. wurden alle mehrfach myelotomierten Patienten erfaßt, geordnet nach der Anzahl der Biopsien. Die Nummerierung innerhalb der einzelnen Abschnitte gibt die Art des Verlaufs an, auf dem Querstrich ist die der Myelotomie vorangegangene Therapie für jeden einzelnen Patienten vermerkt.

Beobachtungsdauer

1.1. 2 Biopsien (n = 24)

1.	A	F	P	F	5 J.
2.	-	F	A	T	3 J.
3.	-	T	P	F	3 J.
4.		T		T	
	-		-		5 J.
	-		A		2 J.
	-		A		11 J.
	-		P		2 J.
	-		P		3 J.
	-		P		4 J.
	A		P		3 J.
	P		P		2 J.
	P		P		5 J.
5.	-	T	-	Gran	3 J.
6.	A	Meg	P	T	5 J.
7.	A	Meg	P L	Meg	4 J.

Beobachtungsdauer

8.	Meg	Mix	
	-	P	
	P	A ₁ Z	
	-	-	
	A	A	
9.	A	Gran	Gran
10.	Mix	T	
	-	P	
	P	-	
11.	Mix	Mix	
	-	A	
	-	P	

1.2. 3 Biopsien (n = 12)

1.	-	F	P	T	P	T
2.	T	T	T	T		
	-		P	P	P	
	-		P	P	P	
	-		P	-	-	
Z	Z	P	P	-	-	

6 J.

4 J.

1 J.

1 J.

3 J.

3 J.

1 J.

5 J.

4 J.

6 J.

3 J.

5 J.

7 J.

8 J.

Beobachtungsdauer

3.	P ₁	T	-	Mix	P ₁	Meg	5 J.
4.	-	T	P ₁	T	P ₁	Gran	10 J.
5.	T		Meg		Mix		
	-		A ₁	A ₁ Z			8 J.
	A ₁		P ₁	-			2 J.
	P ₁		A ₁	P ₁			8 J.
	P ₁		P ₁	P ₁			6 J.
6.	P ₁	T	P ₁	Mix	-	Mix	2 J.

1.3. 4 Biopsien (n = 11)

1.	-	F	-	T	-	T	P ₁	4 J.
2.	P ₁	T	P ₁	T	P ₁	T	-	6 J.
3.	T			T		T	Mix	
	P ₁		-		P ₁	-	-	5 J.
	A ₁		P ₁		P ₁	-	-	7 J.
4.	P ₁	T	P ₁	Mix	P ₁	Mix	-	10 J.
5.	P ₁	Meg	P ₁	Meg	P ₁	T	P ₁	5 J.

Beobachtungsdauer

6.	P	Meg	P	Meg	P	Meg	-	Gran	6 J.
7.	-	Meg	P	Meg	P	Meg	-	Mix	12 J.
8.	-	Mix	P	T	P	T	P	T	4 J.
9.	P	Mix	P	Mix	P	Mix	-	Mix	5 J.
10.	-	Mix	P	Mix	P	Gran	P	Mix	8 J.

1.4. 5 Biopsien (n = 5)

1.	P	T	P	T	P	T	P	T	6 J.
2.	-	T	P	Meg	P	Mix	P	Mix	12 J.
3.	-	T	P	T	P	Gran	P	Mix	6 J.
4.	Mix	Mix	P	Mix	P	Mix	Mix	Mix	15 J.
-	-	-	P	-	-	-	-	-	7 J.

1.5. 6 Biopsien (n = 3)

1.	-	T	P	T	P	T	-	Gran	P	T	15 J.
2.	P	T	P	T	P	T	P	Mix	-	Mix	11 J.
3.	-	Gran	P	Gran	-	Gran	P	Gran	P	CLL	9 J.

1.6. 7 Biopsien (n = 4)

1.	-	T	P	T	P	Gran	P	Gran	-	MA	-	T	12 J.
2.	P	T	P	T	P	Gran	P	Gran	P	Gran	P	Mix	13 J.
3.	A	Meg	P	Meg	P	Meg	-	Mix	P	Meg	P	Meg	13 J.
4.	-	Mix	A	Mix	P	T	P	Gran	P	Gran	P	Mix	14 J.

2. Vergleich klinischer und histologischer Daten bei den verschiedenen Verlaufsformen der Polycythämia vera

Zur Gruppeneinteilung wird jeweils das histologische Bild der ersten und der letzten Biopsie berücksichtigt. Fälle innerhalb dieser Gruppen, bei denen sich das histologische Erscheinungsbild mehrfach ändert, werden einzeln aufgeführt und besprochen.

2.1. Frühform der Polycythämia vera und Verlaufsbeobachtungen

2.1.1. Frühform - Frühform

(s. 1.1.1.)

Die bis zur 1. Biopsie mit 68 Jahren nur mit Aderlässen behandelte Patientin wurde innerhalb der 5 Jahre bis zur 2. Myelotomie weiterhin mit Aderlässen und zweimal mit ^{32}P behandelt. Die letzte ^{32}P -Therapie vor der zweiten Myelotomie lag 1 1/2 Jahre zurück.

Die Tabellen 57 a und 57 b geben die Werte der wesentlichen klinischen und histologischen Parameter zum Zeitpunkt der beiden Biopsien wieder.

Tab. 57 a

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	28	23 Vol.-%
Zellmark	42	33 Vol.-%
Fettmark	25	38 Vol.-%
Sinus	5	5 Vol.-%
Megakaryozyten	1317	701/100 mm ²

Tab. 57 b

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Blutbild:</u>		
Hb	19,9	10,4 g/100 ml
Erythrozyten	6,3	4,9 Mio/mm ³
Leukozyten	7.000	6.000/mm ³
Thrombozyten	351.000	188.000/mm ³

Leber und Milz zeigten eine gleichbleibende leichte Vergrößerung. In beiden Präparaten fand sich eine normale Retikulinfaserstruktur.

2.1.2. Frühform - Typisches Bild

- (s. 1.) 1.1.2.
- 2.) 1.2.1.
- 3.) 1.3.1.)

Die 1. Patientin war zum Zeitpunkt der 1. Myelotomie mit 52 Jahren unbehandelt und wurde in den folgenden 3 Jahren bis zur 2. Biopsie nur mit Aderlässen behandelt.

Der 2. Patient war zum Zeitpunkt der 1. Myelotomie mit 34 Jahren ebenfalls unbehandelt und wurde innerhalb von 6 Jahren zweimal mit ³²P behandelt. Die letzte ³²P-Therapie vor der 3. Myelotomie lag 17 Monate zurück.

Der 3. Patient war zum Zeitpunkt der 1. Myelotomie 70 Jahre alt und noch unbehandelt. Er wurde 17 Monate vor der 4. Biopsie einmal mit ³²P behandelt.

Tab. 58 zeigt die Durchschnittswerte der wesentlichen Parameter zum Zeitpunkt der ersten und der letzten Biopsie.

Tab. 58

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	25	27 Vol.-%
Zellmark	38	38 Vol.-%
Fettmark	25	25 Vol.-%
Sinus	11	10 Vol.-%
Megakaryozyten	1410	558/100 mm ²
<u>Blutbild:</u>		
Hb	20,8	20,2 g/100 ml
Erythrozyten	6,5	6,5 Mio./mm ³
Leukozyten	10.000	9.000/mm ³
Thrombozyten	209.000	365.000/mm ³

Bei diesen Durchschnittswerten zum Zeitpunkt der letzten Biopsie muß man allerdings berücksichtigen, daß beim 2. Patienten trotz zweimaliger ³²P-Therapie der Anteil des Zellmarks 52 Vol.-% und der Fettanteil nur 2 Vol.-% betrug und auch die Thrombozyten mit 700.000/mm³ sehr hoch lagen. Andererseits lag beim 3. Patienten - wohl therapiebedingt - der Zellmarkanteil bei 23 Vol.-%, während der Fettmarkanteil 49 Vol.-% betrug und sich pro 100 mm² nur noch 241 Megakaryozyten fanden.

Die Milz- und Lebergröße lag bei allen 3 Patienten zum Zeitpunkt der 1. Biopsie im Normbereich und vergrößerte sich im Verlauf der Erkrankung nicht.

Beim 2. Patienten zeigte sich zum Zeitpunkt der 3. Myelotomie eine beginnende diffuse Retikulumsklerose, bei den beiden anderen Patienten fand sich im Verlauf der Erkrankung eine normale Gitterfaserstruktur.

2.2. Typisches Bild der Polycythämia vera und Verlaufs- beobachtungen

2.2.1. Typisches Bild - Frühform

(s. 1.1.3.)

Die bis zur 1. Myelotomie mit 66 Jahren unbehandelte Patientin wurde in den 3 Jahren bis zur 2. Biopsie mit Aderlüssen und ^{32}P behandelt. Die letzte ^{32}P -Behandlung vor der 2. Myelotomie lag ca. 3 1/2 Jahre zurück.

Tab. 59 gibt die Werte zum Zeitpunkt der beiden Biopsien wieder.

Tab. 59

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	4	8 Vol.-%
Zellmark	67	50 Vol.-%
Fettmark	16	34 Vol.-%
Sinus	13	8 Vol.-%
Megakaryozyten	1068	671/100 mm ²
<u>Blutbild:</u>		
Hb	23,2	17,2 g/100 ml
Erythrozyten	8,9	6,4 Mio/mm ³
Leukozyten	9.000	7.000/mm ³
Thrombozyten	151.000	161.000/mm ³

Die Leber zeigte eine gleichbleibende leichte Vergrößerung, die Milz dagegen vergrößerte sich im Zeitraum zwischen den beiden Biopsien erheblich. Das Retikulinfasernetz zeigte eine normale Struktur.

2.2.2. Typisches Bild - Typisches Bild

(s. 1.1.4. 9 Fälle

1.2.2. 4 Fälle

1.3.2.

1.4.1.

1.5.1.

1.6.1.)

Das Durchschnittsalter der o. g. Patienten zum Zeitpunkt der 1. Myelotomie betrug 59 Jahre. Vor der ersten Biopsie waren 12 Patienten noch unbehandelt, 3 waren mit Aderlaß und 2 mit Aderlaß und ^{32}P behandelt worden. Bis zur letzten Biopsie blieb 1 Patient unbehandelt, 2 wurden nur mit Aderlaß und 14 mit Aderlaß und ^{32}P behandelt.

Tab. 60

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	24	22 Vol.-%
Zellmark	55	52 Vol.-%
Fettmark	11	15 Vol.-%
Sinus	10	11 Vol.-%
Megakaryozyten	1687	1505/100 mm ²
<u>Blutbild:</u>		
Hb	21,6	19,5 g/100 ml
Erythrozyten	7,2	6,6 Mio./mm ³
Leukozyten	9.000	10.000/mm ³
Thrombozyten	281.000	226.000/mm ³

Die in Tab. 60 aufgeführten Werte zeigen, daß sich unter der genannten Therapie die durchschnittlichen Werte von Hb, Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, sowie die Menge des Zellmarks und der Megakaryozyten etwas verringerte. Die Größe von Leber und Milz war in 14 Fällen un-

verändert normal bzw. leicht vergrößert, in 2 Fällen nahm die Größe ab und bei einem Patienten waren Leber und Milz gleichbleibend stark vergrößert.

Bei einem Patienten fand sich zum Zeitpunkt der ersten Biopsie eine diffuse Retikulinfaservermehrung, die im weiteren Verlauf ohne Therapie wieder rückläufig war. 10 Patienten zeigten während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine Faservermehrung, bei vier Patienten konnte im Krankheitsverlauf eine diffuse Retikulinfaservermehrung beobachtet werden, die in drei Fällen unter ^{32}P -Therapie, in einem Fall (s. 1.6.1.) unter Absetzen der Therapie wieder rückläufig war.

In 2 Fällen wechselte das histologische Erscheinungsbild im Verlauf der Erkrankung (s. 1.5.1. und 1.6.1.).

Zu 1.5.1.: Bei diesem Patienten zeigte sich im histologischen Präparat der 5. Myelotomie das Bild einer Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozytopoiese. Der Patient war bis zu diesem Zeitpunkt bereits viermal mit ^{32}P behandelt worden, nach der 4. Biopsie jedoch nicht mehr, so daß die letzte ^{32}P -Applikation vor der 5. Biopsie bereits 6 1/4 Jahre zurücklag. Es fällt auf, daß bei diesem Patienten im Verlauf der Erkrankung der Retikulinfasergehalt zunimmt und im Zeitraum bis zur 6. Biopsie, in der sich wieder das Bild der typischen Polycythämia vera zeigt, unter erneuter ^{32}P -Therapie wieder abnimmt. Milz und Leber sind bei diesem Patienten während des gesamten Beobachtungszeitraumes unverändert leicht vergrößert.

Zu 1.6.1.: Bei diesem Patienten zeigte sich in der Histologie bei den ersten beiden Myelotomien das Bild der typischen Polycythämia vera. Vor der 2. Biopsie wurde der Patient einmal mit ^{32}P behandelt, im weiteren Verlauf, in dem das histologische Bild eine Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozyten zeigt, wurde der Patient noch dreimal mit ^{32}P behandelt. Bei der 4. und

5. Biopsie fñllt eine diffuse Retikulinfaservermehrung auf. Es erfolgte keine weitere ^{32}P -Applikation mehr, dennoch fand sich im histologischen Bild der 6. Biopsie eine partielle Marketrophie und ein vñlliger Rñckgang der Retikulinfaservermehrung. Die Histologie der siebten Biopsie ergibt erneut das Bild einer typischen Polycythñmia vera ohne Faservermehrung.

Die Milz- und Lebervergrñßerung, die bis zum Zeitpunkt der 5. Myelotomie bestand, war im weiteren Krankheitsverlauf rñcklñufig.

2.2.3. Typisches Bild - ÷berwiegen der Megakaryozytopoiese

(s. 1.2.3.)

Die Histologie der ersten Biopsie zeigte das typische Bild der Polycythñmia vera. Bis zu diesem Zeitpunkt war die Patientin bereits zweimal mit ^{32}P behandelt worden. Ohne weitere Therapie fand sich bei der nñchsten Biopsie eine Polycythñmia vera mit ÷berwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese. Es erfolgte eine weitere ^{32}P -Applikation. 2 1/2 Jahre spñter wies das histologische Bild eine Polycythñmia vera mit ÷berwiegen der Megakaryozytopoiese auf.

Die Tabellen 61 a und 61 b geben die Werte zum Zeitpunkt der ersten und der letzten Biopsie wieder.

Tab. 61 a

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	18	17 Vol.-%
Zellmark	52	63 Vol.-%
Fettmark	20	7 Vol.-%
Sinus	10	12 Vol.-%
Megakaryozyten	1725	2788/100 mm ²

Tab. 61 b

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Blutbild:</u>		
Hb	18,5	15,6 g/100 ml
Erythrozyten	6,6	6,2 Mio./mm ³
Leukozyten	7.000	10.000/mm ³
Thrombozyten	347.000	300.000/mm ³

Es zeigt sich, daß die Menge des Zellmarks auf Kosten des Fettmarkanteils erheblich zunahm. Die Zahl der Megakaryozyten stieg auf ca. das 2 1/2-fache an und der Hb-Gehalt im Blutbild sank ab.

Das histologische Bild der 2. Biopsie zeigte eine diffuse Retikulinfaservermehrung, die bei der 3. Biopsie nicht mehr in Erscheinung trat. Die Milz war im gesamten Beobachtungszeitraum leicht vergrößert, die Leber vergrößerte sich bis zum Zeitpunkt der 3. Biopsie erheblich.

2.2.4. Typisches Bild - Überwiegen der Granulozytopoiese

(s. 1.1.5. und 1.2.4.)

Die erste Patientin war zum Zeitpunkt der 1. Myelotomie 58 Jahre alt und wurde während des gesamten Beobachtungszeitraumes nicht behandelt.

Der zweite Patient wurde mit 62 Jahren zum ersten Mal myelotomiert und war zu diesem Zeitpunkt noch unbehandelt. Er wurde bis zur 3. Biopsie dreimal mit ³²P behandelt.

Tab. 62 gibt die Durchschnittswerte der wichtigsten Parameter bei der ersten und letzten Biopsie wieder.

Tab. 62

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	24	19 Vol.-%
Zellmark	52	61 Vol.-%
Fettmark	18	10 Vol.-%
Sinus	5	7 Vol.-%
Megakaryozyten	1843	927/100 mm ²
<u>Blutbild:</u>		
Hb	20,6	17,6 g/100 ml
Erythrozyten	8,4	7,1 Mio./mm ³
Leukozyten	14.000	16.000/mm ³
Thrombozyten	248.000	125.000/mm ³

Aus den Durchschnittswerten der obenstehenden Tabelle ersieht man, daß der Zellmark-Anteil im histologischen Präparat anstieg, während der Fettmark-Anteil und die Zahl der Megakaryozyten abnahm. Im Blutbild sank der Hb-Gehalt und die Zahl der Erythrozyten, während die Leukozytenzahl etwas anstieg.

Bei der ersten Patientin fand sich in der 2. Biopsie eine diffuse Retikulinfaservermehrung. Beim zweiten Patienten zeigte sich im histologischen Bild der ersten Myelotomie eine diffuse Retikulinfaservermehrung, die sich unter der oben genannten Therapie zurückbildete.

Milz- und Lebergröße lagen bei beiden Patienten im Normbereich.

2.2.5. Typisches Bild - Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese

- (s. 1.2.5. 4 Fälle
- 1.2.6.
- 1.3.3. 2 Fälle
- 1.3.4.
- 1.4.2.
- 1.4.3.
- 1.5.2.
- 1.6.2.)

Diese Gruppe umfaßt 5 Fälle, bei denen eine typische Polycythämia vera direkt in eine Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese übergeht, 5 Fälle, bei denen im Verlauf das Bild einer Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozytopoiese und 2 Fälle mit Überwiegen der Granulozytopoiese vor dem Übergang in eine Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese in Erscheinung trat.

Das Durchschnittsalter aller Patienten zum Zeitpunkt der 1. Myelotomie betrug 58 Jahre. Vor der 1. Biopsie waren drei Patienten unbehandelt, 1 Patient war mit Aderlaß, 1 weiterer Patient mit Myleran und 7 Patienten waren mit Aderlaß und ^{32}P therapiert. Im Verlauf der Erkrankung wurde 1 Patient nur mit Myleran, zwei wurden mit Myleran und ^{32}P und 9 ausschließlich mit ^{32}P behandelt.

Tab. 63 gibt die Durchschnittswerte aller Patienten dieser Gruppe zum Zeitpunkt der ersten und der letzten Biopsie wieder.

Tab. 63

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	22	21 Vol.-%
Zellmark	52	60 Vol.-%
Fettmark	14	9 Vol.-%
Sinus	11	10 Vol.-%
Megakaryozyten	1412	2432/100 mm ²
<u>Blutbild:</u>		
Hb	21,0	16,9 g/100 ml
Erythrozyten	7,2	6,8 Mio./mm ³
Leukozyten	10.000	16.000/mm ³
Thrombozyten	250.000	289.000/mm ³

Tab. 63 zeigt, daß bei der Entwicklung einer typischen Polycythämia vera zur Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese die Menge des Zellmarks und die Zahl der Megakaryozyten zunehmen, während das Fettmark weiter zurückgedrängt wird.

Bei 4 Patienten fand sich im histologischen Präparat keine Retikulinfaservermehrung, 4 Patienten hatten konstant eine diffuse Faservermehrung, bei 3 Patienten trat im Verlauf erst eine diffuse Faservermehrung auf, später zusätzlich eine herdförmig grobsträhnige Faserstruktur und bei einem Patienten bildete sich die grobsträhnige Faserstruktur wieder zurück zur diffusen Faservermehrung.

Milz- und Lebergröße waren in 8 Fällen unverändert normal bzw. leicht vergrößert, in 4 Fällen vergrößerte sich die Milz im Verlauf der Erkrankung sehr stark.

2.3. Polycythemia vera mit Überwiegen der Megakaryozytopoiese und Verlaufsbeobachtungen

2.3.1. Überwiegen der Megakaryozytopoiese - Typisches Bild

(s. 1.1.6.)

Die Patientin wurde mit 56 Jahren zum ersten Mal myelotomiert und war bis zu diesem Zeitpunkt nur mit Aderlaß behandelt worden. Im weiteren Verlauf wurde sie mit Aderlaß und ^{32}P behandelt.

Tab. 64

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Blutbild:</u>		
Hb	20,8	22,8 g/100 ml
Erythrozyten	7,8	8,5 Mio./mm ³
Leukozyten	10.000	9.000/mm ³

Auf Grund der mangelhaften Präparatqualität der letzten Biopsie kann kein quantitativer Vergleich der histologischen Daten erfolgen. Aus Tab. 64 kann man jedoch ein Ansteigen des Hb-Gehaltes und der Erythrozytenzahl erkennen.

Die Milz vergrößerte sich im Zeitraum zwischen den beiden Biopsien.

2.3.2. Überwiegen der Megakaryozytopoiese - Überwiegen der Megakaryozytopoiese

(s. 1.1.7.

1.3.5.

1.6.3.)

Das Durchschnittsalter dieser 3 Patienten betrug bei der ersten Myelotomie 50 Jahre. Zu diesem Zeitpunkt waren der

erste und der dritte Patient mit Aderlüssen, der zweite Patient mit Aderlüssen und ^{32}P behandelt.

Tab. 65

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	22	27 Vol.-%
Zellmark	62	61 Vol.-%
Fettmark	3	3 Vol.-%
Sinus	13	10 Vol.-%
Megakaryozyten	3817	2971/100 mm ²
<u>Blutbild:</u>		
Hb	22,2	19,8 g/100 ml
Erythrozyten	7,9	7,4 Mio./mm ³
Leukozyten	12.000	12.000/mm ³
Thrombozyten	348.000	304.000/mm ³

Der 1. Patient wurde im weiteren Verlauf mit Aderlüssen und ^{32}P therapiert. Leber und Milz waren während des gesamten Beobachtungszeitraumes leicht vergrößert.

Zum Zeitpunkt der ersten Biopsie zeigte sich ein stellenweise verdichtetes Retikulinfasernetz, bei der letzten Biopsie eine diffuse Retikulinfaservermehrung mit herdförmig grobsträhniger Faservermehrung.

Zu 1.3.5.: Die Patientin wurde insgesamt fünfmal mit ^{32}P behandelt. Ein Jahr nach der 4. ^{32}P -Therapie zeigte sich im histologischen Bild eine typische Polycythämia vera, die jedoch wieder in eine Polycythämia vera mit Überwiegen der Megakaryozytopoiese überging. Während des gesamten Beobachtungszeitraumes war die Leber mäßig, die Milz stark vergrößert. Das Retikulinfasernetz war bei allen Biopsien nur stellenweise etwas verdichtet.

Zu 1.6.3.: Die Patientin wurde in einem Zeitraum von 13 Jahren siebenmal myelotomiert und in dieser Zeit fünfmal mit ^{32}P und wiederholten Aderlässen behandelt. Bei der 4. Biopsie sah man - nach einer Behandlungspause von fast 5 Jahren - das Bild einer Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese. Nach Wiedereinsetzen der Behandlung war ein Rückgang der Granulozytopoiese festzustellen.

Zu Beginn des Beobachtungszeitraumes war die Leber nicht, die Milz mäßig vergrößert, im Krankheitsverlauf nahm die Lebergröße mäßig, die Milzgröße stark zu. Das Retikulinfasernetz war bei allen Biopsien unauffällig.

2.3.3. Überwiegen der Megakaryozytopoiese - Überwiegen der Granulozytopoiese

(s. 1.3.6.)

Der Patient wurde mit 42 Jahren zum ersten Mal biopsiert und war bis zu diesem Zeitpunkt bereits mit Myleran behandelt worden. Im weiteren Krankheitsverlauf wurde er zweimal mit ^{32}P behandelt. Nach 5 Jahren ohne weitere Therapie zeigte sich im histologischen Bild eine Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozytopoiese.

Die Tabellen 66 a und 66 b geben die Werte zum Zeitpunkt der ersten und der letzten Biopsie wieder.

Tab. 66 a

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	29	19 Vol.-%
Zellmark	53	64 Vol.-%
Fettmark	5	6 Vol.-%
Sinus	13	11 Vol.-%
Megakaryozyten	4812	354/100 mm ²

Tab. 66 b

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Blutbild:</u>		
Hb	20,2	16,3 g/100 ml
Erythrozyten	5,9	5,2 Mio./mm ³
Leukozyten	10.000	14.000/mm ³
Thrombozyten	490.000	37.000/mm ³

Die mäßige Milz- und Lebervergrößerung zum Zeitpunkt der 1. Biopsie war im Krankheitsverlauf völlig rückläufig. In allen 4 Biopsien war der Retikulinfasergehalt normal.

2.3.4. Überwiegen der Megakaryozytopenie - Überwiegen der Granulozytopenie und der Megakaryozytopenie

(s. 1.1.8. 4 Fälle
1.3.7.)

Das Durchschnittsalter dieser 5 Patienten betrug bei der 1. Biopsie 54 Jahre. Zu diesem Zeitpunkt waren 4 Patienten noch unbehandelt, 1 Patient war mit ³²P behandelt. Im weiteren Verlauf blieben 2 Patienten unbehandelt, 2 wurden mit ³²P und 1 Patient wurde mit Myleren behandelt.

Die Tabellen 67 a und 67 b geben die Durchschnittswerte zum Zeitpunkt der ersten und der letzten Biopsie wieder.

Tab. 67 a

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	23	25 Vol.-%
Zellmark	62	62 Vol.-%
Fettmark	4	2 Vol.-%
Sinus	11	11 Vol.-%
Megakaryozyten	3360	2777/100 mm ²

Tab. 67 b

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Blutbild:</u>		
Hb	20,3	17,4 g/100 ml
Erythrozyten	7,2	6,6 Mio./mm ³
Leukozyten	10.000	14.000/mm ³
Thrombozyten	239.000	209.000/mm ³

Eine gleichbleibende mäßige Milz- und Lebervergrößerung zeigten 2 Patienten, weitere 2 Patienten hatten eine konstante leichte Leber- und eine starke Milzvergrößerung, bei einem Patienten vergrößerte sich im Verlauf der Erkrankung die Leber mäßig und die Milz sehr stark.

3 Patienten zeigten während des gesamten Beobachtungszeitraumes keine diffuse, jedoch stellenweise etwas verstärkte Faserbildung, bei einem Patienten entwickelte sich eine diffuse Retikulinfaserstruktur und 1 Patient zeigte bei der 1. Biopsie eine normale Faserstruktur, im Verlauf von 12 Jahren entwickelte sich eine überwiegend grobsträhnige Faserstruktur und Geflechtknochen.

2.4. Überwiegen der Granulozytopenie und Verlaufsbeobachtungen

Überwiegen der Granulozytopenie - Überwiegen der Granulozytopenie

(s. 1.1.9.
1.5.3.)

Die beiden Patienten hatten zum Zeitpunkt der 1. Myelotomie ein Durchschnittsalter von 65 Jahren. Der 1. Patient war mit Aderlaß behandelt, der 2. Patient war noch unbehandelt. Der 1. Patient wurde im weiteren Krankheitsverlauf nur mit Aderlässen behandelt, der 2. Patient wurde insgesamt 6 mal mit ³²P therapiert.

Tab. 68

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	27	19 Vol.-%
Zellmark	63	63 Vol.-%
Fettmark	3	7 Vol.-%
Sinus	9	12 Vol.-%
Megakaryozyten	1725	608/100 mm ²
<u>Blutbild:</u>		
Hb	18,4	16,4 g/100 ml
Erythrozyten	6,9	7,4 Mio./mm ³
Leukozyten	16.000	45.000/mm ³
Thrombozyten	271.000	144.000/mm ³

Zu 1.1.9.: Die Patientin hatte eine normale Milz- und Lebergröße. Das Retikulinfasernetz verdichtete sich stellenweise im Verlauf der Erkrankung.

Zu 1.5.3.: Das histologische Bild der 6. Biopsie bei diesem Patienten ergab eine chronisch lymphatische Leukämie, die sich nach 9 Jahren aus einer Polycythämie vera mit Überwiegen der Granulozytopoiese entwickelt hatte.

Milz und Leber waren während des gesamten Krankheitsverlaufs mäßig vergrößert. Bei der 1. Myelotomie fand sich eine diffuse Retikulinfaservermehrung mit gleichzeitig herdförmig grobsträhniger Faserstruktur, im weiteren Verlauf sah man nur noch eine diffuse Retikulinfaservermehrung.

2.5. Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese und Verlaufsbeobachtungen

2.5.1. Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese - Typisches Bild

(s. 1.1.10. 2 Fälle
1.3.8.)

Diese Gruppe umfaßt 3 Patienten, die bei der ersten Biopsie ein Durchschnittsalter von 59 Jahren aufwiesen. 2 Patienten waren zum Zeitpunkt der 1. Biopsie noch nicht therapiert und wurden im weiteren Verlauf mit ^{32}P und Aderlaß behandelt. 1 Patient war bereits vor der 1. Myelotomie mit ^{32}P behandelt worden und wurde im weiteren Krankheitsverlauf nicht mehr behandelt.

Tab. 69

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	15	13 Vol.-%
Zellmark	75	62 Vol.-%
Fettmark	2	7 Vol.-%
Sinus	7	9 Vol.-%
Megakaryozyten	2575	1920/100 mm ²
<u>Blutbild:</u>		
Hb	18,9	19,2 g/100 ml
Erythrozyten	6,4	8,0 Mio./mm ³
Leukozyten	14.000	9.000/mm ³
Thrombozyten	391.000	106.000/mm ³

Ein Patient zeigte eine gleichbleibende, mäßige Milzvergrößerung bei normaler Lebergröße, 1 Patient hatte eine konstante sehr starke Milzvergrößerung bei leichter Leber-

vergrößerung und bei einem Patienten vergrößerte sich im Beobachtungszeitraum die Milz sehr stark bei gleichbleibender mäßiger Lebervergrößerung.

Ein Patient wies im histologischen Bild eine diffuse Retikulinfaser Vermehrung auf, die rückläufig war, ein Patient zeigte eine konstante nur stellenweise leicht verstärkte Faserbildung und ein Patient hatte in der 1. Biopsie eine leicht verstärkte Faserbildung, in der 3. Biopsie eine diffuse Faserbildung und zusätzlich eine herdförmig grobsträhnige Faserstruktur und in der 4. Myelotomie erneut nur stellenweise eine leicht verstärkte Faserbildung.

2.5.2. Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese - Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese

(s. 1.1.11. 2 Fälle
1.3.9.
1.3.10.
1.4.4. 2 Fälle
1.6.4.)

Das Durchschnittsalter der Patienten zum Zeitpunkt der 1. Myelotomie betrug 54 Jahre. 5 Patienten waren bis dahin unbehandelt, 1 Patient war mit Aderlaß und ein Patient war mit ^{32}P behandelt. Im weiteren Krankheitsverlauf wurde ein Patient nicht behandelt, 6 Patienten wurden mit ^{32}P therapiert.

Tab. 70 gibt einen Überblick über die wesentlichen Parameter zum Zeitpunkt der ersten und der letzten Myelotomie.

Tab. 70

	1. Biopsie	Letzte Biopsie
<u>Histologie:</u>		
Knochen	21	23 Vol.-%
Zellmark	65	64 Vol.-%
Fettmark	4	3 Vol.-%
Sinus	10	9 Vol.-%
Megakaryozyten	2181	1753/100 mm ²
<u>Blutbild:</u>		
Hb	20,7	14,9 g/100 ml
Erythrozyten	6,7	5,6 Mio./mm ³
Leukozyten	16.000	36.000/mm ³
Thrombozyten	387.000	276.000/mm ³

Bei 3 Patienten war die Milz gleichbleibend mäßig vergrößert, in einem Fall war sie zum Zeitpunkt der 1. Biopsie nicht vergrößert, bei der letzten Myelotomie stark vergrößert, in 2 Fällen war sie zu Beginn der Erkrankung mäßig vergrößert und am Ende des Beobachtungszeitraumes stark vergrößert und 1 Patient hatte ständig eine stark vergrößerte Milz.

Die Lebergröße lag bei 3 Patienten konstant im Normbereich, bei 3 Patienten war sie gleichbleibend mäßig vergrößert und 1 Patient hatte zum Zeitpunkt der 1. Biopsie eine mäßig vergrößerte Leber, bei der letzten Biopsie eine stark vergrößerte Leber.

In 2 Fällen zeigte die Histologie keine diffuse Faservermehrung, in 2 Fällen entwickelte sich aus einer normalen Faserstruktur eine diffuse Retikulinfaservermehrung, in einem Fall war eine diffuse Faservermehrung im Krankheitsverlauf rückläufig, in einem Fall zeigte die 1. Biopsie eine diffuse und zusätzlich herdförmig grobsträhnige Faser-

vermehrung, die sich kurzzeitig zurückbildete und bei der letzten Biopsie wieder in Erscheinung trat und ein Patient hatte in der 1. Biopsie eine diffuse und herdförmig grobsträhnige Faservermehrung, in der letzten Biopsie zeigte sich nur eine diffuse Faservermehrung.

Zusammenfassung

Es wird von Verlaufsbeobachtungen an 59 Patienten berichtet, die überwiegend mit ^{32}P behandelt wurden. Die häufigste histologische Verlaufsform ist die typische Polycythämia vera, die im Verlauf ihr Erscheinungsbild nicht wechselt. An zweiter Stelle steht die typische Form, die in eine Polycythämia vera mit Überwiegen der Granulozytopenese und der Megakaryozytopenese übergeht. Eine starke Milzvergrößerung findet sich in erster Linie bei einem histologischen Bild mit Überwiegen der Granulozytopenese und der Megakaryozytopenese. Bei diesen Patienten findet sich auch häufiger eine Vergrößerung des Retikulinfasernetzes.

E. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden

1. die Histologie und die Klinik der Polycythämia vera miteinander verglichen,
2. unterschiedliche histologische Erscheinungsbilder der Polycythämia vera abgegrenzt,
3. Verlaufsbeobachtungen vorgestellt.

Die untersuchten klinischen und histologischen Parameter stehen in Einklang mit den in der Literatur beschriebenen Ergebnissen. Auch beim Vergleich der aufgeführten Daten herrscht weitgehend Übereinstimmung.

Die in der Literatur beschriebene normale Zelldichte im Knochenmarkspräparat einiger Patienten beim klinischen Bild einer Polycythämia vera dürfte einer Frühform entsprechen. Die erwähnte Vermehrung von Mastzellen findet sich im vorliegenden Krankengut vor allem bei der typischen Polycythämia vera und ist rückläufig beim Auftreten einer verstärkten Granulozytopoiese und Megakaryozytopoiese.

Die großen Unterschiede in der Histologie zeigen, daß die Polycythämia vera unterschiedliche Verlaufsformen, teilweise mit histologisch und klinisch deutlichem Typenwandel aufweist. So schwankt das durchschnittliche Zellvolumen in der Morphometrie zwischen 45 Vol.-% bei der Frühform und 70 Vol.-% bei der PV mit Überwiegen der Granulozytopoiese und Megakaryozytopoiese und der durchschnittliche Fettgehalt von 27 Vol.-% bei der Frühform und 3,4 Vol.-% beim Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese. Ein auffälliger Befund ergibt sich auch beim Spongiosavolumen und zwar fällt der niedrige Knochenanteil bei der PV mit Überwiegen der Granulozytopoiese und Megakaryozytopoiese auf bei gleichzeitig niedrigem Ca-Wert im Serum bei dieser Form der PV.

Bei der vergleichenden Betrachtung der 5 verschiedenen Erscheinungsbilder der PV fällt auf, daß die PV mit Überwiegen der Granulozytopenie und mit Überwiegen der Granulozytopenie und Megakaryozytopenie sich deutlich von der typischen PV abheben. Die PV mit Überwiegen der Megakaryozytopenie nimmt eine gewisse Mittelstellung ein und weist im Bezug auf das Verhalten der Erythrozytopenie und der Granulozytopenie, der Sinusmenge und des Retikulinfasergehalts eine Beziehung zur typischen PV auf. Vor allem die PV mit Überwiegen der Granulozytopenie und der Megakaryozytopenie zeigt eine Neigung zur verstärkten Faserbildung bei meist deutlich vergrößerter Milz. Diese Befunde stehen in Einklang mit den Beobachtungen auch anderer Autoren.

Wie aus den Verlaufsbeobachtungen zu ersehen ist, bleibt unter der genannten Therapie die typische Erscheinungsform der PV sehr oft über viele Jahre hinweg bestehen oder es findet sich ein Übergang in eine PV mit Überwiegen der weißen Myelopenie. Da in der Mehrzahl der Fälle mit ^{32}P behandelt wurde und Zytostatika bei unseren Patienten nur selten angewandt wurden, konnte keine vergleichende Bewertung der Therapiefolge vorgenommen werden. Unsere Beobachtungen legen jedoch die Annahme nahe, daß eine PV therapieunabhängig in eine CML bzw. in eine Myelofibrose übergehen kann. Wie Burkhardt in seinen Untersuchungen zeigte, so deutet sich auch im vorliegenden Krankengut immer wieder die Tendenz an, daß bei längerer Krankheitsdauer die Erythrozytopenie zurückgedrängt wird und die Granulozytopenie und die Megakaryozytopenie in den Vordergrund treten. Hierin drückt sich die enge Beziehung zwischen PV und CML im Rahmen der myeloproliferativen Störung aus.

Die Überlebenszeit konnte in die vorliegende Studie nicht mit einbezogen werden, doch weist eine Reihe von

Autoren darauf hin, daß beim Übergang der typischen PV in eine PV mit Überwiegen der weißen Myelopoiese eine stärkere Neigung zur Markfibrose und eine geringere Lebenserwartung besteht.

F. Zusammenfassung

Seit der Einführung geeigneter Biopsiemethoden steht der histologische Knochenmarksbefund im Vordergrund bei der Differentialdiagnose, der Typisierung und Verlaufskontrolle der PV. Die Klassifizierung nach dem histologischen Erscheinungsbild zeigt, daß die PV kein Krankheitsbild mit einheitlicher Histologie darstellt, sondern daß verschiedene histologische Bilder mit unterschiedlicher klinischer Erscheinungsform auftreten. Am häufigsten findet sich eine typische PV, die auch im weiteren Verlauf ihr Erscheinungsbild nicht wechselt. Daneben finden sich nicht selten Übergänge von typischer PV zu megakaryozytär-granulozytärer oder rein granulozytärer Myelose, mit Verdrängung der Erythrozytopoiese und Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese, mit Vermehrung des Retikulinfasergehalts und klinisch großer Milz. Im vorliegenden Krankengut konnten keine therapieabhängigen Unterschiede im Verlauf der PV aufgezeigt werden.

Wie von verschiedenen Autoren erwähnt, so finden sich auch in unserem Krankengut gewisse Beziehungen zwischen histologischen und klinischen Befunden bei der PV. So sieht man eine deutliche Korrelation von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten im Blut zur Erythrozytopoiese, Granulozytopoiese und Megakaryozytopoiese im Mark, ebenso ein gleichzeitiges Ansteigen der Leukozyten und Thrombozyten bei zurücktretender Erythrozytopoiese. Am auffälligsten und für den Verlauf der PV entscheidend ist eine zunehmende Milzvergrößerung beim Überwiegen der Granulozytopoiese und der Megakaryozytopoiese - also zunehmender Zelldichte - bei gleichzeitiger Zunahme des Retikulinfasergehalts im Knochenmark.

G. Literaturverzeichnis

1. Abraham, J. P., et al.: Hemorrhagic complications of polycythemia vera.
Henry Ford Hosp. Bull 9:11, 1961
2. Adams, T., et al.: Platelet function abnormalities in the myeloproliferative disorder.
Scand J Haematol 13 (3): 215 - 24, 1974
3. Arthur, K.: Radioactive phosphorus in the treatment of polycythemia - a review of ten year's experience.
Clin Radiol 18, 287, 1967
- 3a. Bargmann, W.: Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen.
Stuttgart: Thieme, 1977
4. Bateman, S., et al.: Splenic Red Cell Pool in Differential Diagnosis of Polycythaemia.
XVIIIth Con Intern Soc Haematol I, 338, Paris, 1978
5. Benassi, E., Torretta, A.: Isotopendiagnostik und -therapie von Polyglobulien und Leukämien.
Münch Med Wschr 110, 765 - 74, 1968
6. Berg, B., et al.: The cytology of spleen aspiration in uncomplicated polycythaemia vera.
Scand J Haematol 10: 59 - 61, 1973
7. Berger, S., et al.: Abnormalities of platelet function in patients with polycythemia vera.
Cancer Res 33: 2683 - 7, 1973
8. Berlin, N.I.: Diagnosis and Classification of the Polycythemias.
Seminars in Hematology, Vol. 12 No. 4, Oct. 1975
9. Berlin, N.I.: Polycythemia vera. In Current Therapy.
Philadelphia, Saunders, 1975, p 292
10. Block, M., Bethard, W.: Bone marrow studies in polycythemia.
J Clin Invest 31: 618, 1952
11. Block, M.H.: Text-Atlas of Hematology.
Lee & Febiger, Philadelphia, 276 - 296, 1976
12. Bouroncle, BA., Doan, CA.: Myelofibrosis: clinical, hematologic and pathologic study of 110 patients.
Am J Med Sci 243: 697, 1962
13. Braunsteiner, H., Rothenbuchner, G., Schober, B.: Kann eine Polycythaemia vera in eine chronische-myeloische Leukämie übergehen?
Med Klin 59, 614 - 618, 1964
14. Burkhardt, R.: Die Myelotomie
Blut II: 267 - 276, 1956

15. Burkhardt, R.: Zytologie und Histologie des menschlichen Knochenmarks.
In: Knochenmark. Hrsg. von K. Betke u. P. Tosberg, Reihe H^ämatologie und Bluttransfusion, Bd 4, 11 - 29
München: J. F. Lehmanns Verlag, 1967
16. Burkhardt, R.: Die klinische Histologie der normalen und pathologischen Erythropoese im menschlichen Knochenmark.
Folia haematologica, Neue Folge Bd 9, 353 - 365, 1964
17. Burkhardt, R.: Präparative Voraussetzungen zur klinischen Histologie des menschlichen Knochenmarks.
Blut XIV, 30 - 46, 1966
18. Burkhardt, R.: Technische Verbesserungen und Anwendungsbereich der Histo-Biopsie von Knochenmark und Knochen.
Klin. Wschr. 44 Jg., 6, 326 - 334, 1966
19. Burkhardt, R.: Histopathology of Bone Marrow in Myeloproliferative Disease (MPD).
XII. Con Inter Soc Hematol, NY, 1968
20. Burkhardt, R.: Histologische Verlaufsbeurteilung bei Polyzythämie.
H^ämatologie und Bluttransfusion 8, 111 - 115, 1969
21. Burkhardt, R.: Die Morphologie der normalen und pathologischen Thrombopoese im Knochenmark.
Der Thrombozyt, 34 - 43, 1969
22. Burkhardt, R., et al.: Knochenmark - Histologie und Klinik der Polycythämia vera.
Arch. Klin. Med 216, 64 - 104, 1969
23. Burkhardt, R.: Milzgröße und Knochenmarkfibrose.
Die Milz/The Spleen, 1970
24. Burkhardt, R.: Farbatlas der klinischen Histopathologie von Knochenmark und Knochen.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1970
25. Burkhardt, R.: Bone Marrow and Bone Tissue, Color Atlas of Clinical Histopathology.
Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag, 1971
26. Burkhardt, R.: Behandlung bei myeloproliferativen Krankheiten.
MMW 115, No. 19, A78 - A91, 1973
27. Burkhardt, R.: Iron overload of bone marrow and bone. Proceedings of the Third Workshop Conference Hoechst, Schloß Reinsenberg.
In: Excerpta medica, International Congress Series, No. 366, Amsterdam, Oxford, 1975
28. Burkhardt, R.: Unspezifische histologische Veränderungen des Knochenmarks.
Jahrestag der Österreichischen Gesellschaft für H^ämatologie, Feldkirch, 1976

29. Burston, J., Pinniger, J.L.: The reticulin content of bone marrow in haematological disorders.
Br J Haematol 9: 172, 1963
30. Burton, W.D.: Laboratory investigations of polycythemia.
J Tenn Med Assoc 67 (11): 926 - 7, 1974
31. Calabresi, P., Meyer, O.O.: Polycythemia vera. I. Clinical and Laboratory Manifestations.
Ann Intern Med 50, 1182 - 1202, 1959
32. Calabresi, P., Meyer, O.O.: Polycythemia vera. II. Course and Therapy.
Ann Intern Med 50, 1203 - 1216, 1959
33. Campbell, A., et al.: Diagnosis and treatment of primary polycythaemia.
Lancet 1, 1074 - 1077, 1970
34. Chievitz, E., Thiede, T.: Complications and causes of death in Polycythemia vera.
Acta Med Scand 172: 513 - 523, 1962
35. Czitober, V.H.: Probleme und Ergebnisse der Knochenmarkbiopsie bei Blutkrankheiten.
Blut 9: 104, 1963
36. Dameshek, W.: Some speculations on the myeloproliferative syndroms.
Blood 6, 372, 1951
37. Dameshek, W.: Comments on the therapy of polycythemia vera.
Sem Hematol 3, 226, 1966
38. Dameshek, W.: The case for phlebotomy in Polycythemia vera.
Blood 32, 488, 1968
39. Demmler, K.: Die Histopathologie des Gefäßsystems im spongiösen Knochen: Ihre klinische und funktionelle Bedeutung bei Osteopathien und Myelopathien.
München Habilitationsschrift, 1974
40. Dittmar, K., et al.: Acute Myeloblastic Leukemia with Polycythemia Vera.
NY Med Vol 79, No. 5, 1979
41. Van Dyke, D., Lawrence, J.H., Anger, H.O.: Whole-body marrow-distribution studies in polycythemia vera.
In: Clarke, W.J., Howard, E.B., Hackett, P.L. (eds): Myeloproliferative Disorders of Animals and Man. US Atomic Energy Commission Symposium Series 19, pp 721 - 733, 1970

42. Erslev, AJ.: Secondary polycythemia.
In Hematology (Ed.) Williams, WJ., Beutler, E.,
Erslev, AJ., Rundles, RW., Ch. 64. NY: McGraw-Hill,
1972
43. Ellis, JT., Jensen, WU., Westerman, MP.: The
diagnosis and management of polycythemia.
Med Tms (NY) 94: 1377 - 1383, 1966
44. Ellis, JT., et al.: The Bone Marrow in Polycythemia
Vera.
Seminars in Hematology, Vd. 12, No. 4, 433 - 444,
1975
45. Ellis, JT., et al.: The Bone Marrow in Polycythemia
Vera.
Pathol Annu, 14 Pt 1: 383 - 403 (77 ref.), 1979
46. Essers, U.: Chemotherapie metastasierender solider
Tumoren und Hämoblastosen.
Ferdinand Enke Verlag Stuttgart, p. 62 - 63, 1977
47. Fauvert, R., et al.: Conduite et résultats du traite-
ment des polyglobulies par le radiophosphore-32.
Rev Franc Hemat 1: 459, 1961
48. Franzén, S.: The Bone Marrow Punctate, in Polycythaemia
vera before and after Treatment with ³²P.
Acta Med Scand 145: 311 - 314, 1953
49. Franzén, S., et al.: Microplanimetric Studies on Mega-
karyocytes in Chronic Granulocytic Leukaemia and Poly-
cythaemia Vera.
Acta Haemat 26: 182 - 193, 1961
50. Gilbert, HS.: Problems relating to control of poly-
cythemia vera: The use of alkylating agents.
Blood 32: 500, 1968
51. Gilbert, HS.: Definition, clinical features and
diagnosis of polycythemia vera.
Clin Haematol 4: 263, 1975
52. Glasser, RM., Walker, RI.: Transitions among Myelo-
proliferative Disorders.
Ann Intern Med 71: 285, 1969
53. Glaubitt, O.: ³²P-Behandlung der Polycythaemia rubra
vera.
Der Nuklearmediziner Nr. 4,2: 255 - 267, 1979
54. Guejardo, M.: Polycythemia
Virginia Medical Monthly Vol. 92: 45 - 46, 1965

55. Gyarmati, J., et al.: X-ray changes in polycythaemia vera.
Acta Med Acad Sci Hung 30: 1 - 10, 1973
56. Halnan, KE., Russell, MH.: Polycythemia vera: comparison of survival and causes of death in patients managed with and without radiotherapy.
Lancet II: 760, 1965
57. Hamilton, JG., Lawrence, JH.: Recent clinical development in the therapeutic application of radiophosphorus and radiiodine.
J Clin Invest 21: 624, 1942
58. Harman, JB., Ledlie, EM.: Survival of polycythemia vera patients treated with radioactive phosphorus.
Br Med J 2: 146, 1967
59. Hauswaldt, C., Hunstein, W., Uhl, N., Doering, P.: Histologische Knochenmarkbefunde bei Polycythämia Vera vor oder nach ^{32}P -Therapie (Zugleich ein Beitrag zur Differential-Diagnose des klinischen Bildes "Polycythämie").
Arch Klin Med 213: 219 - 236, 1967
60. Hauswaldt, C., et al.: Remissionshäufigkeit und Nebenwirkungen bei niedrig dosierter Radiophosphor-Therapie der Polycythaemia vera.
Verh. Dtach Ges Inn Med 81: 1128 - 1130, 1975
61. Hauswaldt, C., et al.: Relationships between Hemopoiesis and Peripheral Blood Counts in Untreated and ^{32}P -treated Patients with Polycythaemia Vera.
Klin Wochenschr 54 (17): 823 - 826, 1976
62. Heilmann, E., Köhler, T.: Prognosis of Polycythemia vera.
Con Intern Soc Haematol I, 338, 1978
63. Hennig, A.: Kritische Betrachtungen zur Volumen- und Oberflächenmessung in der Mikroskopie.
ZEISS-Werksschrift, 6: 78 - 86, 1958
64. Hennig, K., et al.: Eigene Erfahrungen in der Radiophosphorbehandlung bei Polycythaemia vera.
Zschr Ges Inn Med 20: 14, 1965
65. Henry, H.: ^{32}P -Langzeittherapie der Polycythämia vera ohne merkliche Erhöhung der Dosis.
Medical Tribune Nr. 3 a, 1972
66. Hérmanský, F., et al.: Erfahrungen bei der Behandlung mit radioaktivem Phosphor bei primärer Polycythämie.
Zschr Ges Inn Med 14: 591 - 594, 1959

67. Herrmann, T., et al.: Evaluation of the severity in polycythemia vera.
Zschr Ges Inn Med 29: 446 - 448, 1974
68. Höfer, R., Kühböck, J.: Late results of radiophosphorus therapy in polycythemia vera.
Blood 20: 237, 1970
69. Hör, G., Pabst, HW.: Radiophosphorthherapie der Polycythaemia vera.
Therap. Umschau Bd 30, Heft 11: 789 - 796, 1973
70. Hoffmann, G., et al.: Gegenwärtiger Stand der Polycythämiebehandlung mit Radiophosphor unter Berücksichtigung der eigenen Erfahrungen.
In: Radioisotope in der Hämatologie, S. 347
F. K. Schattauer, Stuttgart, 1963
71. Hoppin, ED., Lewis, JP.: Polycythemia Rubra Vera Progressing to Ph-Positive Chronic Myelogenous Leukemia.
Annals of Intern Medicine, Vol 83, No. 6: 820 - 823, 1975
72. Hunstein, W., Hauswaldt, Ch., Pixberg, HU., Uhl, N.: Biopsische Untersuchungen zur Frage der Faservermehrung im Knochenmark bei ³²P-behandelter Polycythaemie.
Verh dtach Ges Inn Med 72: 280 - 283, 1966
73. Ikkala, E., Rapola, J., Kotilainen, M.: Polycythaemia Vera and Myelofibrosis.
Scand J Haematol 4 Prep., 1967
74. Israels, MCG.: Treatment and Prognosis of Polycythaemia Managed by Non-radioactive Methods.
Proc Roy Soc Med 63: 1100 - 1102, 1966
75. Jellet, LB., Bonnin, JA.: Platelet thromboplastic function in polycythemia and thrombocythemia.
Aust Ann Med 15: 51, 1966
76. Monto, RW., et al.: A-8103 in polycythemia.
JAMA 190: 833, 1964
77. Karaca, M., Stephanini, M.: Thromboplastic activity and content in lipids and phospholipids of platelets in polycythemia vera with associated thrombopathy.
Am J Clin Pathol 48: 320, 1967
78. Kirsaly, JF., et al.: Hazards of phlebotomy in Polycythemic Patients with Cardiovascular Disease.
JAMA 236 (18): 2080 - 2081, 1976
79. Klein, HO., et al.: Treatment by Radiophosphorus versus Busulfen in Polycythemia Vera. A randomized trial.
IVth Congress International Soc Haematol, 168, Istanbul, 1977

80. Krasznai, G., Nagy, G., Rácz, M.: Bone marrow biopsy in polycythemia vera.
Acta Med Acad Sci Hung 26: 309, 1969
81. Kronseder, A.: Das Verhalten von Megakaryozyten im menschlichen Knochenmark unter normalen und pathologischen Bedingungen.
Inaugural-Dissertation München, 1973
82. Kurnick, J., et al.: Bone Marrow Sections in the Differential Diagnosis of Polycythemia.
Arch Path Vol. 94: 489 - 499, 1972
83. Kutti, J., Weinfeld, A., Westin, J.: The relationship between splenic platelet pool and spleen size.
Scand J Haemat 9: 351 - 354, 1972
84. Kutti, J., et al.: The Relation of Thrombokinetics to Bone Marrow Megakaryocytes and to the Size of the Spleen in Polycythaemia Vera.
Scand J Haemat 10: 88 - 95, 1973
85. Lagerlöf, B., Franzén, S.: The Ultrastructure of Megakaryocytes in Polycythaemia Vera and Chronic Granulocytic Leukaemia.
Acta Pathol Microbiol Scand 80 A: 71, 1972
86. Landaw, S.: Acute Leukemia in Polycythemia Vera.
Seminars in Hematology Vol 13, No 1, 1976
87. Laszlo, J.: Current Management of Polycythemia Vera and related Diseases.
Postgr Med Vol 55, No 5, 1974
88. Lawrence, JH.: Nuclear physics and therapy; preliminary report on a new method of treatment of leukemia and polycythemia.
Radiol 35: 51, 1940
89. Lawrence, JH., et al.: Leukemia in Polycythemia Vera Relationship to Splenic Myeloid Metaplasia and Therapeutic Radiation Dose.
Ann Intern Med 70: 763, 1969
90. Ledlie, EM.: The incidence of leukemia in patients with polycythemia vera treated by ³²P.
Clin Radiol 11: 130, 1960
91. Ledlie, EM.: Treatment of Polycythaemia by ³²P.
Proc Roy Soc Med 59: 1095 - 1100, 1966
92. Loeb, V. Jr.: Treatment of polycythemia vera.
Clin Haematol 4: 441, 1975

93. Logue, GL., et al.: Melphean therapy of polycythemia vera.
Blood 36: 70, 1970
94. Lopus, H., Josephson, AM.: Myeloproliferative syndrome; evaluation of myelosclerosis and chronic myelogenous leukemia to polycythemia vera.
Arch Intern Med (Chicago) 114: 754, 1964
95. Lundberg, WB., et al.: Spontaneous acute leukemia in polycythemia vera (letter).
Ann Intern Med 84:294, 1976
96. Lundin, M., Ridell, B., Weinfeld, A.: The Significance of Bone Marrow Morphology for the Diagnosis of Polycythaemia Vera.
Scand J Haematol 9: 271 - 282, 1972
97. Marson, FG., Meynell, MJ.: Polycythaemia and myelosclerosis.
Brit Med J 2: 414, 1953
98. Masouredis, SP., Lawrence, JH.: The problem of leukemia in polycythemia vera.
Amer J Med Sci 233: 268, 1957
99. Mathé, G.: Survival of patients with polycythemia vera on busulfan or ^{32}P .
N Engl J Med 298 (5): 279, 1978
100. Meuret, G., et al.: Experiences with radioactive phosphorus therapy in cases of polycythemia vera.
Strahlentherapie 149 (1): 49 - 54, 1975
101. Meuret, G., Hoffmann, G., Gmelin, R.: ^{32}P -Therapy in Polycythemia Vera.
Klin Wschr 53: 519 - 521 by Springer Verlag, 1975
102. Meuret, G.: Present Status of ^{32}P -Therapy in Management of Polycythemia Vera.
Klin Wschr 53: 555 - 558 by Springer Verlag, 1975
103. Modan, B., Lilienfeld, AM.: Leucaemogenic effect of ionizing irradiation treatment of polycythemia.
Lancet 2: 439, 1964
104. Modan, B.: An epidemiological study of polycythemia vera.
Blood 26: 657, 1965
105. Modan, B.: Polycythemia. A review of epidemiological and clinical aspects.
J Chron Dis 18: 605, 1965

106. Modan, B., Lilienfeld, AM.: Polycythemia a leukemia: the role of radiation treatment.
Medicine, 44: 305, 1965
107. Modan, B.: Myeloid metaplasia in polycythemia vera.
N Engl J Med 289: 919 - 920, 1973
108. Nagai, K., Lennert, K.: Quantitative und qualitative Gitterfaserstudien im Knochenmark. II. Mitteilung: Hyperplasien der Erythro-, Myelo- und Thrombopoese.
Virchows Arch Path Anat 339: 293 - 300, 1965
109. Nagy, G., et al.: Complications in polycythemia rubra vera and its occurrence in other diseases.
Folia Haematol (Leipz) 101 (4): 594 - 601, 1974
110. Nagy, G.: The frequency of vascular complications and thromboelastographic investigations in patients with polycythaemia rubra vera.
IIIrd Congress Intern Soc Haematol, 29: 15, London 1975
111. Najean, Y., et al.: Choice of treatment in polycythemia vera. 1. Efficacy of chemotherapy.
Nouv Presse Med 2: 1431 - 1435, 1973
112. Najean, Y., Goldberg, JD.: Results of the Polycythemia Vera Study Group.
Congress Intern Soc Haematol I: 95, 1978
113. Neu, LT., et al.: Polycythemia and acute Leukemia.
Ann Intern Med 83: 672, 1975
114. Oliva, G., et al.: Policitemia e mielosclerosi.
Minerva med 54: 3885 - 3890, 1963
115. Osgood, EE.: Contrasting incidence of acute monocytic and granulocytic leukemias in ³²P-treated patients with polycythemia vera and chronic lymphocytic leukemia.
J Lab Clin Med 64: 560, 1964
116. Osgood, EE.: Polycythemia Vera: Age Relationships and Survival.
Blood 26: 243, 1965
117. Osgood, EE.: The case for ³²P in treatment of polycythemia vera.
Blood 32: 492, 1968
118. Osler, W.: A clinical lecture on erythraemia.
Amer J Med Sci 126: 187, 1903
119. Pabst, HW., et al.: Therapie der Polycythaemia vera und ihrer Komplikationen.
Internist prax 2: 181, 1962

120. Penington, D., Fairly, GH.: Advances in Diagnosis and Treatment of Polycythaemia.
Transact Med Soc London 82: 139 - 152, 1966
121. Perkins, J., Israels, MCG., Wilkinson, JF.: Polycythemia vera: clinical studies on a series of 127 patients managed without radiation therapy.
Quart J Med 33: 499, 1964
122. Pettit, JE., et al.: Polycythaemia Vera - Transformation to Myelofibrosis and Subsequent Reversal.
Scand J Haematol 20 (1): 63 - 69, 1978
123. Pettit, JE., et al.: Transitional Myeloproliferative Disorder.
Brit J Haematol 43: 167 - 184, 1979
124. Pitcock, JA., Reinhard, EH., Justus, BW., et al.: A clinical and pathological study of seventy cases of myelofibrosis.
Ann Intern Med 57: 73, 1962
125. Pollycove, M., Winchell, HS., Lawrence, JH.: Classification and evolution of patterns of erythropoiesis in polycythemia vera as studied by iron kinetics.
Blood 28: 807, 1966
126. Rain, JD., et al.: Choice of treatment in polycythemia vera. 2. Long term course in 286 patients treated with ³²P.
Nouv Presse Med 2: 1499 - 1503, 1973
127. Reed, C.: Polycythaemia rubra vera.
Med Jour Aust 654, 1965
128. Reiter, W.: Das Vorkommen und die Bedeutung der Gewebsmastzellen im menschlichen Knochenmark.
Inaugural-Dissertation, München, 1973
129. Roberts, BE., et al.: Polycythaemia vera and myelofibrosis: A bone marrow study.
Br J Haematol 16: 75, 1969
130. Roberts, BE., Woods, CG., Miles, DW., et al.: Bone changes in polycythaemia vera and myelofibrosis.
J Clin Pathol 22: 696 - 700, 1969
131. Roelsen, E., Ohlsen, AS.: Myelophthisic anemia as terminal stage of polycythemia vera.
Acta Med Scand 142: 239, 1952
132. Rosenthal, DS., Moloney, WC.: Occurrence of acute leukemia in myeloproliferative disorders.
Br J Haematol 36: 373, 1977

133. Sachs, L.: Statistische Auswertungsmethoden.
Berlin - Heidelberg - New York: Springer Verlag
1969
134. Schwartz, SO., Ehrlich, L.: The relationship of
polycythemia vera to leukemia; a critical review.
Acta Haemat 4: 9, 1950
135. Shield, LK., Pearn, JH.: Platelet adhesiveness in
polycythemia rubra vera.
Med J Aust 1: 711, 1969
136. Silverstein, MN., Lanier, AP.: Polycythemia Vera,
1935 - 1969: an epidemiologic survey in Rochester,
Minnesota.
Mayo Clin Proc 46: 751, 1971
137. Silverstein, MN., et al.: Postpolycythemia Myeloid
Metaplasia.
Arch Intern Med, Vol. 134, 1974
138. Silverstein, MN.: The evolution into and the treat-
ment of late stage polycythemia vera.
Semin Hematol 13: 79, 1976
139. Staven, P., et al.: Polycythemia vera treated with
³²P and myleran: development of chronic granulocytic
leukemia with chromosomal abnormalities in one
patient.
Clin Genet 7 (3): 227 - 231, 1975
140. Stecher, G., et al.: Polycythaemia vera.
Dtsch Med Wschr 40: 1899, 1961
141. Stroebel, CF.: Current status of radiophosphorus
therapy.
Proc Mayo Clin 29: 1, 1954
142. Szur, L., et al.: Polycythemia vera and its treat-
ment with radioactive phosphorus. A review of 90
cases.
Quart J Med 28: 397, 1959
143. Szur, L., Lewis, SM.: The haematological complications
of polycythaemia vera and treatment with radioactive
phosphorus.
Br J Radiol 39: 122 - 130, 1966
144. Thiele, J., et al.: Diagnosis of polycythaemia vera
from bone biopsies.
IVth Congress International Soc Haematol, 166,
Istanbul, 1977

145. Thiele, J., et al.: Polycythemia vera: Electron microscopy of the bone marrow in non-treated patients. Congress International Soc Haematol I: 339, 1978
146. Tubiana, M., et al.: A study of hematological complications occurring in patients with polycythemia vera treated with ^{32}P . Blood 32: 536, 1968
147. Türk, W.: Beiträge zur Kenntnis des Symptomenbildes Polycythämie mit Milztumor und Zyanose. Wien Klin Wschr 15: 163, 1902
148. Vaquez, H.: Sur une forme spéciale de cyanose s'accompagnant d'hyperglobulie excessive et persistente. C. R. Soc Biol (Paris) 4: 384, 1892
149. Videback, A.: Polycythemia Vera. Course and Prognosis. Acta Med Scand, 138: 179 - 187, 1950
150. Ward, HP., Block, MH.: The natural history of agnogenic myeloid metaplasia (AMM) and a critical evaluation of its relationship with the myeloproliferative syndrome. Medicine 50: 357, 1971
151. Wassermann, LR., et al.: The bone marrow picture in polycythemia vera before and after treatment with radioactive phosphorus. Acta Med Scand 143: 442 - 449, 1952
152. Wassermann, LR.: Polycythemia vera - its course and treatment: relation to myeloid metaplasia and leukemia. Bull NY Acad Med 30: 343, 1954
153. Wassermann, LR., et al.: Polycythemia. J Mt Sinai Hosp NY, 26: 1 - 49, 1959
154. Wassermann, LR., Gilbert, HS.: The treatment of polycythemia vera. Med Clin North Am 50: 150, 1966
155. Wassermann, LR.: The management of polycythemia vera. Br J Haematol 21: 371, 1971
156. Wassermann, LR.: The treatment of polycythemia vera. Semin Haematol 13: 57 - 78, 1976
157. Watkins, PJ., et al.: Treatment of polycythemia vera. Brit Med J 2: 664, 1967

158. Weese, WC., et al.: Polycythemia rubra vera and serial thromboses.
J Iowa Med Soc 62: 592 - 595, 1972
159. Weinfeld, A., Westin, J., Ridell, B., Swolin, B.: Polycythemia vera terminating in acute leukemia.
Scand J Haematol 19: 255, 1977
160. Weinfeld, A.: Megakaryocytes and platelet kinetics in Polycythemia vera.
Congress International Soc Haematol I: 93, 1978
161. Weissbecker, L., Gaedtke, K.: Polycythämie, Osteomyelofibrose und akute Leukämie.
Med Klin 59: 420, 1964
- 161.a Werner, W., Krause, AR.: Die Gewebemastzellen im menschlichen Knochenmark.
Frankf. Z. Path. 74: 651 - 658, 1965
162. Westin, J., Lanner, LO., Larsson, A., Weinfeld, A.: Spleen Size in Polycythemia.
Acta Med Scand Vol 191: 263 - 271, 1972
163. Wiseman, BK., Rohn, RJ., Bouroncle, BA., Myers, WG.: The treatment of polycythemia vera with radioactive phosphorus.
Ann Int Med 34: 311, 1951

Danksagungen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. R. Burkhardt für die Überlassung des Themas und für seine kritischen und wertvollen Ratschläge.

Weiterhin schulde ich Dank Herrn Prof. Dr. R. Bertl für die zeitweise Betreuung und Herrn P. Sandel für die Datenaufbereitung und die statistische Beratung.

Lebenslauf

Christeta, Maria, Elisabeth Cirl, geb. Brust
geb. 12. 2. 1952 in Burghausen, rk.
verheiratet, 2 Kinder

1958 - 1964 Volksschule Burghausen

1964 - 1968 Mittelschule Burghausen - Mittlere Reife

1968 - 1969 Math.-naturw. Gymnasium Pfarrkirchen

1969 - 1972 Neuspr. Gymnasium Burghausen - Abitur

1972 - 1979 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-
Maximilians-Universität München

20. 8. 1979 Approbation als Arzt

3/82 - 4/85 Assistenzarzt der Anästhesie am ZK Augsburg

seit 5/85 Assistenzarzt der Anästhesie am KK Altötting

1914-1915

The following table shows the results of the survey of the
fisheries of the State of New York, conducted by the
Bureau of Fish and Game, during the year 1914-1915.

Species		Total	
Atlantic Salmon	1,000,000	1,000,000	1,000,000
Brook Trout	2,000,000	2,000,000	2,000,000
Whitefish	3,000,000	3,000,000	3,000,000
Rock Bass	4,000,000	4,000,000	4,000,000
Striped Bass	5,000,000	5,000,000	5,000,000
Smallmouth Bass	6,000,000	6,000,000	6,000,000
Longnose Bass	7,000,000	7,000,000	7,000,000
Atlantic Croaker	8,000,000	8,000,000	8,000,000
Atlantic Herring	9,000,000	9,000,000	9,000,000
Atlantic Mackerel	10,000,000	10,000,000	10,000,000
Atlantic Menhaden	11,000,000	11,000,000	11,000,000
Atlantic Bluefish	12,000,000	12,000,000	12,000,000
Atlantic Tuna	13,000,000	13,000,000	13,000,000
Atlantic Swordfish	14,000,000	14,000,000	14,000,000
Atlantic Shark	15,000,000	15,000,000	15,000,000
Atlantic Ray	16,000,000	16,000,000	16,000,000
Atlantic Eel	17,000,000	17,000,000	17,000,000
Atlantic Catfish	18,000,000	18,000,000	18,000,000
Atlantic Sturgeon	19,000,000	19,000,000	19,000,000
Atlantic Lamprey	20,000,000	20,000,000	20,000,000
Atlantic Frog	21,000,000	21,000,000	21,000,000
Atlantic Toad	22,000,000	22,000,000	22,000,000
Atlantic Salamander	23,000,000	23,000,000	23,000,000
Atlantic Snake	24,000,000	24,000,000	24,000,000
Atlantic Turtle	25,000,000	25,000,000	25,000,000
Atlantic Sea Turtle	26,000,000	26,000,000	26,000,000
Atlantic Manatee	27,000,000	27,000,000	27,000,000
Atlantic Dolphin	28,000,000	28,000,000	28,000,000
Atlantic Whale	29,000,000	29,000,000	29,000,000
Atlantic Porpoise	30,000,000	30,000,000	30,000,000
Atlantic Narwhal	31,000,000	31,000,000	31,000,000
Atlantic Beluga	32,000,000	32,000,000	32,000,000
Atlantic Haddock	33,000,000	33,000,000	33,000,000
Atlantic Cod	34,000,000	34,000,000	34,000,000
Atlantic Hake	35,000,000	35,000,000	35,000,000
Atlantic Whiting	36,000,000	36,000,000	36,000,000
Atlantic Pollack	37,000,000	37,000,000	37,000,000
Atlantic Rockfish	38,000,000	38,000,000	38,000,000
Atlantic Flatfish	39,000,000	39,000,000	39,000,000
Atlantic Sculpin	40,000,000	40,000,000	40,000,000
Atlantic Pike	41,000,000	41,000,000	41,000,000
Atlantic Bass	42,000,000	42,000,000	42,000,000
Atlantic Perch	43,000,000	43,000,000	43,000,000
Atlantic Sunfish	44,000,000	44,000,000	44,000,000
Atlantic Catfish	45,000,000	45,000,000	45,000,000
Atlantic Sturgeon	46,000,000	46,000,000	46,000,000
Atlantic Lamprey	47,000,000	47,000,000	47,000,000
Atlantic Frog	48,000,000	48,000,000	48,000,000
Atlantic Toad	49,000,000	49,000,000	49,000,000
Atlantic Salamander	50,000,000	50,000,000	50,000,000
Atlantic Snake	51,000,000	51,000,000	51,000,000
Atlantic Turtle	52,000,000	52,000,000	52,000,000
Atlantic Sea Turtle	53,000,000	53,000,000	53,000,000
Atlantic Manatee	54,000,000	54,000,000	54,000,000
Atlantic Dolphin	55,000,000	55,000,000	55,000,000
Atlantic Whale	56,000,000	56,000,000	56,000,000
Atlantic Porpoise	57,000,000	57,000,000	57,000,000
Atlantic Narwhal	58,000,000	58,000,000	58,000,000
Atlantic Beluga	59,000,000	59,000,000	59,000,000
Atlantic Haddock	60,000,000	60,000,000	60,000,000
Atlantic Cod	61,000,000	61,000,000	61,000,000
Atlantic Hake	62,000,000	62,000,000	62,000,000
Atlantic Whiting	63,000,000	63,000,000	63,000,000
Atlantic Pollack	64,000,000	64,000,000	64,000,000
Atlantic Rockfish	65,000,000	65,000,000	65,000,000
Atlantic Flatfish	66,000,000	66,000,000	66,000,000
Atlantic Sculpin	67,000,000	67,000,000	67,000,000
Atlantic Pike	68,000,000	68,000,000	68,000,000
Atlantic Bass	69,000,000	69,000,000	69,000,000
Atlantic Perch	70,000,000	70,000,000	70,000,000
Atlantic Sunfish	71,000,000	71,000,000	71,000,000
Atlantic Catfish	72,000,000	72,000,000	72,000,000
Atlantic Sturgeon	73,000,000	73,000,000	73,000,000
Atlantic Lamprey	74,000,000	74,000,000	74,000,000
Atlantic Frog	75,000,000	75,000,000	75,000,000
Atlantic Toad	76,000,000	76,000,000	76,000,000
Atlantic Salamander	77,000,000	77,000,000	77,000,000
Atlantic Snake	78,000,000	78,000,000	78,000,000
Atlantic Turtle	79,000,000	79,000,000	79,000,000
Atlantic Sea Turtle	80,000,000	80,000,000	80,000,000
Atlantic Manatee	81,000,000	81,000,000	81,000,000
Atlantic Dolphin	82,000,000	82,000,000	82,000,000
Atlantic Whale	83,000,000	83,000,000	83,000,000
Atlantic Porpoise	84,000,000	84,000,000	84,000,000
Atlantic Narwhal	85,000,000	85,000,000	85,000,000
Atlantic Beluga	86,000,000	86,000,000	86,000,000
Atlantic Haddock	87,000,000	87,000,000	87,000,000
Atlantic Cod	88,000,000	88,000,000	88,000,000
Atlantic Hake	89,000,000	89,000,000	89,000,000
Atlantic Whiting	90,000,000	90,000,000	90,000,000
Atlantic Pollack	91,000,000	91,000,000	91,000,000
Atlantic Rockfish	92,000,000	92,000,000	92,000,000
Atlantic Flatfish	93,000,000	93,000,000	93,000,000
Atlantic Sculpin	94,000,000	94,000,000	94,000,000
Atlantic Pike	95,000,000	95,000,000	95,000,000
Atlantic Bass	96,000,000	96,000,000	96,000,000
Atlantic Perch	97,000,000	97,000,000	97,000,000
Atlantic Sunfish	98,000,000	98,000,000	98,000,000
Atlantic Catfish	99,000,000	99,000,000	99,000,000
Atlantic Sturgeon	100,000,000	100,000,000	100,000,000

